

Université de Montréal

Impact des facteurs génétiques et cliniques sur la réponse au traitement par  
méthylphénidate chez des enfants avec un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité

par

Anne Vilain

Unité académique de Médecine Sociale et Préventive  
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en sciences biomédicales  
option recherche clinique biomédicale

Août 2005

© Anne Vilain 2005



W  
4  
U58  
2006  
v.083

## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

Impact des facteurs génétiques et cliniques sur la réponse au traitement par  
méthylphénidate chez des enfants avec un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité

présenté par

Anne Vilain

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Stacy Bélanger, président-rapporteur

Isabel Fortier, directeur de recherche

Louise Simard, codirecteur

Michel Boivin, membre du jury

## Résumé en français

Le méthylphénidate (MPH) est largement utilisé pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDA/H). Cependant, environ 30 % des enfants traités avec ce psychostimulant ne répondent pas au traitement. Plusieurs facteurs, comme les caractéristiques génétiques, pourraient moduler la réponse au traitement. Le premier objectif de l'étude a été de déterminer s'il existe une association entre la présence de certains allèles des gènes 5-HTT, DRD4 et DAT1 et les variations du profil de réponse au traitement. Le second objectif a été de déterminer s'il existe des associations particulières entre ces facteurs génétiques et certaines caractéristiques cliniques, démographiques et socio-environnementales des enfants.

Des échantillons d'ADN ont été recueillis chez les 52 participants de cette étude. Lors d'un essai randomisé en double aveugle et en plan croisés, le profil de réponse a été établi sous placebo et différentes doses de MPH (15, 25 et 35 ou 50 mg/jour, selon le poids de l'enfant). Le comportement de l'enfant a été évalué chaque jour par l'enseignant et un parent à l'aide du questionnaire SWAN-F, version adaptée en français du SWAN.

Aucun effet propre des gènes sur le profil de réponse n'a été observé. Néanmoins, l'impact du gène 5-HTT sur le profil de réponse était modulé par certains facteurs socio-environnementaux (revenu et niveau de scolarité parental), génétiques (DAT1, DRD4) et par la prise antérieure de MPH. Ces résultats présentent un intérêt certain mais devront être répliqués sur de plus larges échantillons.

### Mots clés :

Pharmacogénétique; trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDA/H); méthylphénidate; dose-réponse; gène du transporteur de la sérotonine (5-HTT); gène du transporteur de la dopamine (DAT1); gène du récepteur de la dopamine D4 (DRD4).

## Résumé en anglais

Methylphenidate (MPH) is the most commonly used medication for the treatment of ADHD. Nevertheless almost 30 % of treated children do not respond to this psychostimulant. Many factors such as genetic characteristics, could modulate this response. The aim of this study was to evaluate the impact of DNA variants in the 5-HTT, DRD4 and DAT1 genes on the MPH response profile in ADHD children of 6 to 11 year old ADHD children. The impact of clinical characteristics, and demographic and socio-environmental factors was also investigated.

DNA samples were collected from the 52 study participants. Response profile was established under placebo and three MPH doses (15, 25 and 35 or 50 mg according to child weight) using a randomized, double blind placebo-controlled crossover study design. Child behaviour was evaluated every day by the teacher and one parent using the SWAN-F questionnaire.

We did not detect a main effect of genotype on MPH response profile. However, the effect of 5-HTT genotype on treatment response was modulated by socio-environmental (familial income and parental schooling level) and genetic factors (DAT1, DRD4) as well as previous use of MPH. These results are of clear interest but will have to be replicated in a larger sample and in children of different ethnicity.

### Keywords:

Pharmacogenetic; attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); methylphenidate; dose-response; serotonin transporter gene (5-HTT); dopamine transporter gene (DAT1); dopamine D4 receptor gene (DRD4).

## TABLE DES MATIERES

|                                                                              |             |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <i>Résumé en français</i>                                                    | <i>iii</i>  |
| <i>Résumé en anglais</i>                                                     | <i>iv</i>   |
| <i>Liste des figures</i>                                                     | <i>vii</i>  |
| <i>Liste des tableaux</i>                                                    | <i>viii</i> |
| <i>Liste des abréviations</i>                                                | <i>viii</i> |
| <i>Liste des annexes</i>                                                     | <i>ix</i>   |
| <i>Remerciements</i>                                                         | <i>xi</i>   |
| <b>1. Introduction</b>                                                       | <b>1</b>    |
| <b>2. Recension de la littérature</b>                                        | <b>4</b>    |
| <b>2.1. Description des critères diagnostiques et des symptômes du TDA/H</b> | <b>4</b>    |
| 2.1.1. Critères de classification diagnostique                               | 4           |
| 2.1.2. Outils diagnostiques                                                  | 6           |
| 2.1.3. Prévalence, co-morbidités et évolution des symptômes dans le temps    | 7           |
| <b>2.2. Neurobiologie du TDA/H</b>                                           | <b>7</b>    |
| 2.2.1. Implication des voies dopaminergiques                                 | 8           |
| 2.2.2. Implication des voies sérotoninergiques                               | 11          |
| 2.2.3. Implication des voies noradrénergiques                                | 12          |
| <b>2.3. Étiologies du TDA/H</b>                                              | <b>12</b>   |
| 2.3.1. Impact des caractéristiques génétiques sur le TDA/H                   | 12          |
| 2.3.2. Impact des facteurs environnementaux sur le TDA/H                     | 16          |
| <b>2.4. Traitements du TDA/H</b>                                             | <b>17</b>   |
| 2.4.1. Psychostimulants : généralités                                        | 17          |
| 2.4.2. Méthylphénidate : propriétés et utilisation                           | 19          |
| <b>2.5. Facteurs associés à la réponse au traitement par MPH</b>             | <b>26</b>   |
| <b>2.6. Hypothèses et objectifs de l'étude</b>                               | <b>31</b>   |
| <b>3. Méthodologie</b>                                                       | <b>33</b>   |
| <b>3.1. Protocole de recrutement</b>                                         | <b>33</b>   |
| <b>3.2. Protocole thérapeutique</b>                                          | <b>34</b>   |
| <b>3.3. Outils utilisés</b>                                                  | <b>35</b>   |
| <b>3.4. Méthodes de génotypage</b>                                           | <b>38</b>   |
| <b>3.5. Méthodes statistiques</b>                                            | <b>40</b>   |
| <b>4. Résultats</b>                                                          | <b>41</b>   |
| <b>5. Discussion générale</b>                                                | <b>53</b>   |
| <b>6. Conclusion et directions futures</b>                                   | <b>60</b>   |
| <b>7. Bibliographie</b>                                                      | <b>63</b>   |
| <b>8. Annexes</b>                                                            | <b>xi</b>   |

## Liste des figures

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Mécanismes de la transmission dopaminergique au niveau synaptique.....                                                   | 9  |
| Figure 2. Ratio de la consommation de psychostimulants en Australie (1.0) comparé avec<br>neuf autres pays entre 1994 et 2000..... | 19 |
| Figure 3. Structure chimique du méthylphénidate .....                                                                              | 19 |
| Figure 4. Mécanismes d'action du méthylphénidate .....                                                                             | 20 |
| Figure 5. Échelle d'évaluation du questionnaire SWAN-F .....                                                                       | 36 |
| Figure 6. Exemple de profil de réponse obtenu avec l'essai clinique.....                                                           | 37 |
| Figure 7. Profils de dose-réponse obtenus selon les 2 évaluateurs (n=52) .....                                                     | 43 |
| Figure 8. Variabilité des profils obtenus (n=52) .....                                                                             | 44 |
| Figure 9. Profils de dose-réponse selon le sous-type de TDA/H (n=52) .....                                                         | 46 |
| Figure 10. Profils de dose-réponse selon le génotype de 5-HTT (n=52).....                                                          | 47 |
| Figure 11. Profils de dose-réponse selon le génotype de DRD4 (n=52).....                                                           | 47 |
| Figure 12. Profils de dose-réponse selon le génotype de DAT1 (n=52).....                                                           | 48 |
| Figure 13. Impact du génotype 5-HTT selon le niveau de scolarité maternel .....                                                    | 50 |
| Figure 14. Impact du génotype 5-HTT selon le revenu familial.....                                                                  | 51 |
| Figure 15. Impact du génotype 5-HTT selon le génotype DRD4 .....                                                                   | 52 |



## Liste des tableaux

|                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau I. Résumé des résultats des études de pharmacogénétique portant sur la réponse au traitement par méthylphénidate .....                                                                                                | 28 |
| Tableau II. Détail des critères divergents entre les études de pharmacogénétique portant sur la réponse au MPH .....                                                                                                          | 30 |
| Tableau III. Exemple de répartition des doses de méthylphénidate lors de l'essai .....                                                                                                                                        | 35 |
| Tableau IV. Répartition des allèles dans la population (n=52) .....                                                                                                                                                           | 42 |
| Tableau V. Relation entre les facteurs cliniques, démographiques et socio-environnementaux et le profil de réponse (n=52) .....                                                                                               | 45 |
| Tableau VI. Interactions significatives entre le génotype 5-HTT, certains facteurs cliniques, démographiques ou socio-environnementaux et le profil de réponse évalué par les enseignants selon les scores S-ADHD (n=52)..... | 49 |

## Liste des abréviations

5-HT : sérotonine  
5-HTT : transporteur de la sérotonine  
5-HTT-L : allèle long du gène de 5-HTT  
5-HTT-S : allèle court du gène de 5-HTT  
\$ CAN/an : dollars canadiens par année  
µL: microlitre  
ADN ou DNA: acide désoxyribonucléique  
CD : troubles de conduite  
COMT : catéchol-O-méthyltransferase  
DA : dopamine  
DAT1 : transporteur de la dopamine  
DAT1-10R : allèle à 10 répétitions du gène de DAT1  
DβH: Dopamine beta hydroxylase  
DOPA : dihydroxyphenylalanine  
DRD4 : récepteur de la dopamine de type D4  
DRD4-7R : allèle à 7 répétitions du gène de DRD4  
DSM IV-R : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4<sup>ème</sup> version révisée  
DISC4.0 : « Diagnosis Interview Schedule for Children 4.0 »  
IC : intervalle de confiance  
L/h/kg : litres par heure par kilogramme  
MAO : monoamine oxydase  
mg/kg : milligrammes par kilogrammes  
MPH : méthylphénidate  
MTA : « Multimodal Treatment Study of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder »  
NA : noradrénaline  
NAT : transporteur de la noradrénaline  
ng/mL : nanogrammes par millilitres  
nM : nanomolécules par litre  
ODD : troubles oppositionnels défiant  
pb : paires de bases  
PCR : « Polymerase Chain Reaction »  
QI : quotient intellectuel  
RECIH : RECherche Interdisciplinaire sur l'Hyperactivité et l'inattention  
S-ADHD : sous-échelle totale du questionnaire SWAN-F  
S-HY/IM : sous-échelle d'hyperactivité/impulsivité du questionnaire SWAN-F  
S-IN : sous-échelle d'inattention du questionnaire SWAN-F  
SNAP : échelle de Swanson, Nolan, et Pelham  
SWAN : questionnaire « Strengths and Weaknesses of ADHD symptoms and Normal behaviours »  
SWAN-F : version française du SWAN  
TDA/H : trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité  
VMAT2 : transporteur vésiculaire des monoamines de type 2  
VNTR : « Variable Numbers of Tandem Repeats »

## Liste des annexes

|                                                                                         |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Annexe 1. Détail des polymorphismes ciblés dans l'étude .....                           | xi    |
| Annexe 2. Déroulement de la phase de recrutement, évaluation et sélection des cas ..... | xii   |
| Annexe 3. Liste des outils utilisés lors de l'évaluation clinique des enfants .....     | xiii  |
| Annexe 4. Questionnaire SWAN-F version courte – Enseignants.....                        | xviii |
| Annexe 5. Questionnaire de renseignements généraux .....                                | xx    |



## Remerciements

Merci à ma directrice Isabel Fortier pour son aide et ses précieux conseils.

A François L'heureux, Nadine Fortier, Louise Simard, Marie-Claude Bélanger, Laurence Latourelle Boisvert, Marie Labrecque, Sylvie Normandeau et Ala Birca pour leurs aides diverses et variées.

A toute ma famille et à Yves aussi.

Enfin je remercie le Centre de recherche de l'Hôpital Sainte Justine, le Réseau de santé mentale du FRSQ et Genizon pour leurs apports financiers.

Montréal, Août 2005



# 1. Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDA/H) est le trouble de comportement le plus souvent diagnostiqué chez l'enfant. Ce trouble toucherait entre 3 et 6 % des enfants d'âge scolaire (1). D'après la version la plus récente du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (2), les enfants atteints de TDA/H présentent des niveaux extrêmes d'hyperactivité, d'impulsivité et/ou d'inattention inappropriés par rapport à leur stade de développement. Ces symptômes apparaissent avant l'âge de 7 ans et sont présents dans au moins 2 milieux différents, par exemple à l'école et à la maison (3). Plus de 60% des enfants atteints présenteraient au moins un autre trouble psychiatrique co-morbide : dépression, anxiété, troubles oppositionnels défiants, troubles de conduite, etc. (4;5).

Parmi les traitements pharmacologiques disponibles, la classe thérapeutique des psychostimulants est la plus souvent utilisée puisque ceux-ci représentent, selon les Académies de pédiatrie et de pédopsychiatrie, les médicaments de première intention pour traiter le TDA/H. Parmi eux, le méthylphénidate (MPH, Ritalin®) se place au premier rang des prescriptions pour le traitement du TDA/H (6). L'utilisation des psychostimulants a beaucoup augmenté depuis le début des années 90 et ce, particulièrement en Amérique du Nord (7;8). Au Canada, environ 1 à 4 % des enfants d'âge scolaire seraient traités avec cette médication (9). Cependant, 30 % des enfants traités ne répondraient pas au MPH (10). L'utilisation de ce médicament est considérée comme sécuritaire malgré la présence de certains effets secondaires comme de l'insomnie, une perte d'appétit, des maux de ventre ou de tête (11). Bien que le mode d'action du MPH ne soit pas encore clairement identifié, ses effets thérapeutiques seraient reliés, entres autres, à son action sur les systèmes dopaminergique et sérotoninergique. Il agirait principalement en bloquant le transporteur de la dopamine (DAT1) qui permettait normalement la recapture rapide et sélective de la dopamine vers le neurone présynaptique (12). Le MPH permettrait donc l'augmentation des niveaux de DA dans la fente synaptique. De plus, le MPH pourrait agir aussi indirectement en bloquant le transporteur de la sérotonine (13).

Les variations de la réponse au traitement par MPH entre les individus pourraient être dues à différents facteurs cliniques, sociaux, démographiques ou génétiques (14-16). Même si les résultats rapportés par les études étaient souvent contradictoires, l'âge, le sous-type de TDA/H, les co-morbidités associées et le statut socio-économique pourraient avoir un impact sur le niveau de réponse (5;17-24). Il serait possible que les différences observées dans la réponse soient aussi influencées par les caractéristiques génétiques des individus. Le DAT1, en temps que site d'action principal du médicament, semble être un candidat intéressant. D'autres gènes ont également été investigués, comme par exemple les récepteurs dopaminergiques de sous-type D4 (DRD4) et D5 (DRD5) et le transporteur de la sérotonine (5-HTT).

Les résultats des études de pharmacogénétique portant sur l'évaluation de la réponse au MPH sont contradictoires. Selon les études, le fait de posséder 2 allèles DAT1-10R pourrait augmenter, diminuer ou ne pas avoir d'effet sur le niveau de réponse (25-27). La même hétérogénéité est observée pour les études ayant investigué l'effet des gènes DRD4 et 5-HTT (28).

Ces résultats discordants pourraient être expliqués par la présence de biais ou par la variabilité de plusieurs caractéristiques dans le devis des études (critères d'inclusion/exclusion, origine ethnique, protocole thérapeutique, outils d'évaluation de la réponse, taille de la population). Les tailles d'échantillonnage sont généralement faibles dans ces études. De plus, le mode de classification des sujets en répondants et non répondants limite l'interprétation des données. L'évaluation quantitative des symptômes, sous placebo et plusieurs doses de médicament, par des évaluateurs aveugles quant à l'ordre des doses administrées, permettrait une interprétation plus précise des résultats. Finalement, l'impact des variables potentiellement confondantes comme le sous-type de TDA/H, les co-morbidités, les données démographiques ainsi que l'environnement familial et psycho-social, n'est généralement pas pris en compte dans les études de pharmacogénétique.

Il est important de bien comprendre la dynamique du phénomène de réponse au MPH et d'identifier précisément les marqueurs génétiques qui ont un impact sur le niveau de réponse. Cela permettrait de pouvoir mieux cibler les enfants pour qui le traitement est le plus approprié. Cet essai clinique a pour but d'identifier la relation entre les polymorphismes génétiques 5-HTT, DAT1 et DRD4 et le profil de réponse lors d'un traitement par MPH dans une population d'enfants présentant un TDA/H. Les interactions entre ces polymorphismes et les facteurs socio-environnementaux, démographiques et cliniques ont aussi été étudiées.

## **2. Recension de la littérature**

### ***2.1. Description des critères diagnostiques et des symptômes du TDA/H***

#### **2.1.1. Critères de classification diagnostique**

Le TDA/H est un trouble difficile à diagnostiquer en raison de l'hétérogénéité de son expression clinique et de sa fréquente association à divers troubles psychiatriques. Les cliniciens et chercheurs ont, au cours des années, souvent revu et modifié les critères diagnostiques du TDA/H. Le Manuel Diagnostique et Statistique des maladies mentales (Diagnostic and Statistic Manual of mental disorders) est le système de classification diagnostique le plus largement utilisé en Amérique du Nord (2). Selon la version la plus récente de ce manuel (DSM IV-R), les enfants atteints de TDA/H présenteraient des niveaux extrêmes d'hyperactivité, d'impulsivité et/ou d'inattention non appropriés par rapport à leur stade de développement (3). Dix huit symptômes permettent d'établir le diagnostic du TDA/H: neuf portant sur l'inattention, six sur l'hyperactivité et trois sur l'impulsivité. Ces symptômes sont les suivants :

#### **Neuf symptômes d'inattention :**

- L'enfant ne parvient pas à prêter attention aux détails, ou fait souvent des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités.
- L'enfant a souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux.
- L'enfant semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement.
- L'enfant ne se conforme pas souvent aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires ou ses tâches domestiques.
- L'enfant a souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités.
- L'enfant évite souvent, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison).



- L'enfant perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités.
- L'enfant se laisse souvent facilement distraire par des stimuli externes.
- L'enfant a des oublis fréquents dans la vie quotidienne.

#### **Six symptômes d'hyperactivité :**

- L'enfant remue souvent les mains ou les pieds ou bien se tortille sur son siège.
- L'enfant se lève souvent dans des situations où il est supposé rester assis.
- L'enfant, court ou grimpe souvent partout, dans des situations où cela est inapproprié.
- L'enfant a souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir.
- L'enfant est souvent « sur la brèche » ou agit souvent comme s'il était « monté sur ressorts ».
- L'enfant parle souvent trop.

#### **Trois symptômes d'impulsivité :**

- L'enfant laisse échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée.
- L'enfant a souvent du mal à attendre son tour.
- L'enfant interrompt souvent les autres ou impose sa présence (fait irruption dans les conversations ou dans les jeux).

Le DSM IV-R classe le TDA/H en trois sous-types : inattentif, hyperactif/impulsif et mixte. Les enfants de sous-type mixte présentent au moins 6 des 9 symptômes d'inattention combinés avec au moins 6 des 9 symptômes d'hyperactivité/impulsivité. Les enfants de sous-type inattentif présentent seulement des symptômes d'inattention (au moins 6 sur 9), ceux de sous-type hyperactif/impulsif présentent seulement des symptômes d'hyperactivité/impulsivité (au moins 6 sur 9).

Selon les critères du DSM IV-R, les symptômes doivent apparaître avant l'âge de sept ans, ils doivent persister pendant plus de six mois et doivent être présents dans au moins deux milieux différents (par exemple à l'école et à la maison). La présence de ces symptômes doit être associée clairement à une détérioration significative du fonctionnement social ou académique de l'enfant. L'apparition des symptômes ne doit pas être secondaire à un autre trouble survenu dans la vie de l'enfant (le divorce des parents ou un traumatisme crânien, par exemple). Le DSM IV-R considère le TDA/H comme un trouble qui peut être associé ou non à diverses co-morbidités.

### **2.1.2. Outils diagnostiques**

Le diagnostic du TDA/H est basé sur le jugement clinique du médecin traitant. Cependant, différents outils diagnostiques standardisés ont été développés à partir des critères diagnostiques reconnus comme par exemple le « Child and Adolescent Psychiatric Assessment » (CAPA), (29), l'« Interview Schedule for Children and Adolescent » (ISCA), (30), le « Children's Interview for Psychiatric Syndromes » (ChIPS), (31), le « Diagnostic Interview for Children and Adolescent » (DICA), (32) et le « Diagnosis Interview Schedule for Children 4.0 » (DISC4.0), (33). Il s'agit d'entrevues structurées ou semi-structurées destinées aux parents, aux enseignants des enfants ou aux adolescents eux même. Ces outils permettent l'évaluation des critères diagnostiques dans un contexte clinique ou de recherche.

Il existe aussi des échelles pour l'évaluation standardisée des symptômes, comme l'échelle de Conners (34), l'échelle de Swanson, Nolan, et Pelham (SNAP), (35) et le « Child Behavior Checklist » (CBCL), (36). Ces échelles permettent d'évaluer la sévérité des symptômes selon l'âge et le sexe des enfants mais aussi de fournir un aperçu du profil comportemental de l'enfant. La version française (SWAN-F) du « Strengths and Weaknesses of ADHD symptoms and Normal behaviors » (SWAN) a été traduite et adaptée par l'équipe de recherche. Le SWAN est lui-même basé sur l'échelle SNAP. Le SWAN-F (37) a la particularité de mesurer aussi des comportements non pathologiques et permet d'évaluer l'évolution dans le temps des symptômes d'inattention, et d'hyperactivité/impulsivité.

### **2.1.3. Prévalence, co-morbidités et évolution des symptômes dans le temps**

Il est difficile d'estimer la prévalence exacte du TDA/H qui varie selon les populations étudiées et les critères diagnostiques utilisés. D'après les études utilisant les critères du DSM IV-R, la prévalence du TDA/H varie entre 3 et 6 % à travers le monde (1).

Le ratio garçons/filles est estimé entre 3/1 et 4/1 dans la population générale (6;38). Quelques études portant sur des populations cliniques rapportent des ratios supérieurs de 10/1, car étant donné que plus de garçons sont atteints par le TDA/H, ils sont généralement plus diagnostiqués (39). Plus de 60 % des enfants présentant un TDA/H, aurait un autre trouble psychiatrique associé comme de la dépression, de l'anxiété, des troubles oppositionnels défiant ou des troubles de conduite (4;5).

Les enfants présentant un TDA/H semblent être plus à risque de développer des difficultés au niveau de leurs performances scolaires. Ils pourraient souffrir également d'une faible estime d'eux-mêmes et de nombreux problèmes de relations interpersonnelles avec leur entourage (40). Ils seraient aussi plus à risque de développer des désordres d'abus de drogues et de substances psycho-actives (41;42). Des comportements délinquants, des personnalités anti-sociales et des abandons scolaires précoces ont été rapporté, selon certaines études, chez 25 à 40 % des adolescents et adultes ayant présenté un TDA/H durant l'enfance (43). Au moins 80 % des enfants ayant eu un diagnostic de TDA/H durant leur enfance présenteraient encore les symptômes à l'adolescence et ce pourcentage serait de 65 % à l'âge adulte (44;45). Le risque de persistance des symptômes pourrait être augmenté en présence d'une histoire familiale de TDA/H, d'adversité psycho-sociale ou de co-morbidité avec des troubles de conduite, d'anxiété ou d'humeur (45).

## **2.2. Neurobiologie du TDA/H**

Plusieurs systèmes de neurotransmetteurs pourraient être impliqués dans la physiopathologie du TDA/H : les systèmes dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique et possiblement d'autres (46;47).

## **2.2.1. Implication des voies dopaminergiques**

### **2.2.1.1. Mécanismes de la transmission dopaminergique**

Le système dopaminergique consiste en deux voies ascendantes principales : le système nigro-striatal qui part de la substance noire et se termine dans le striatum, regroupant le noyau caudé et le putamen et la voie méso-cortico-limbique qui regroupe plusieurs structures du système limbique et qui reçoit des afférences dopaminergiques depuis le mésencéphale.

La synthèse de la dopamine (DA) a lieu dans les neurones dopaminergiques à partir d'un acide aminé, la tyrosine transformée en dihydroxyphenylalanine (DOPA) par la tyrosine hydroxylase puis l'action de la DOPA décarboxylase va produire la DA. Cette dernière est alors stockée dans les vésicules de stockage grâce au transporteur vésiculaire des monoamines de type 2 (VMAT2). Lors de l'arrivée du message nerveux ces vésicules vont fusionner avec la membrane cytoplasmique neuronale, libérant la DA dans la fente synaptique. La DA libérée exerce alors son action sur les récepteurs dopaminergiques (48) localisés au niveau de la membrane postsynaptique et présynaptique (figure 1, page 9).

Jusqu'à présent, cinq types de récepteurs dopaminergiques ont été clonés. Les récepteurs D1 et D5, ou « D1-like » sont couplés à la protéine Gs, qui stimule l'adénylate cyclase. Ces récepteurs sont préférentiellement exprimés au niveau du cortex cérébral et de l'hippocampe, le récepteur D1 étant aussi exprimé au niveau du noyau caudé (49). Le groupe des récepteurs « D2-like », incluant les récepteurs D2, D3 et D4 sont couplés à la protéine Gi et inhibent l'adénylate cyclase. Les récepteurs D2 sont principalement exprimés au niveau du noyau caudé, putamen, noyau accumbens, ainsi que certaines régions du cortex cérébral. Les récepteurs D3 et D4, pour leur part, sont principalement exprimés au niveau du système limbique et du cortex cérébral (50).

L'augmentation du taux de DA dans la fente synaptique doit être massive mais transitoire afin d'assurer l'efficacité de la transmission de l'influx nerveux. Cela est rendu possible grâce à trois mécanismes : une rapide libération de la DA depuis le neurone présynaptique, une recapture efficace de celle-ci par le DAT1 vers le neurone présynaptique et l'inhibition de la libération d'autre DA par la stimulation des auto-récepteurs présynaptiques D2 (12). La libération de DA par le neurone présynaptique se fait de façon régulière et continue dans l'intervalle entre deux messages nerveux pour atteindre un taux basal faible de dopamine (51). Lors du passage de l'influx nerveux, la libération de DA devient alors très massive (12). Le transporteur DAT1, localisé au niveau de la membrane présynaptique (52) est exprimé surtout au niveau du striatum et, à un moindre degré, au niveau du cortex cérébral (53). Sa fonction consiste à éliminer la DA de la fente synaptique une fois son action exercée, pour permettre un retour au taux basal de DA. Ceci, afin de permettre le passage des influx nerveux suivants. La DA, en se fixant sur les autorécepteurs inhibiteurs présynaptiques D2, vient pour sa part inhiber la libération subséquente de DA (12).

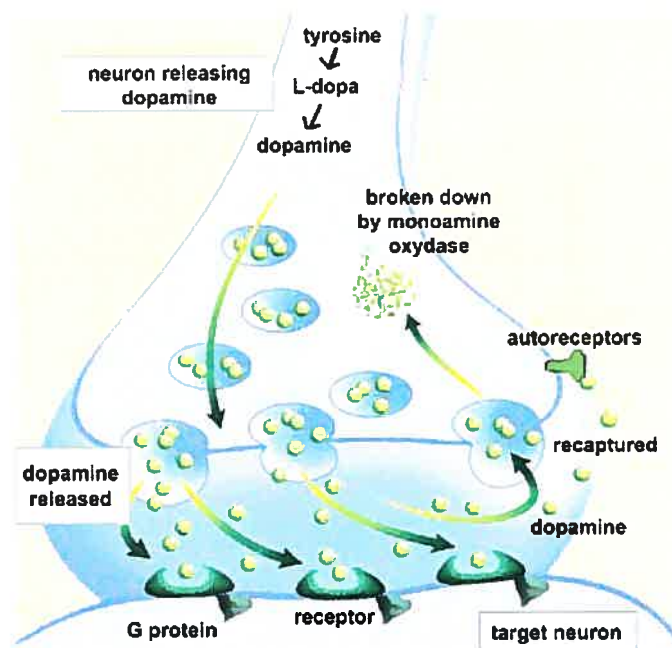


Figure 1. Mécanismes de la transmission dopaminergique au niveau synaptique

### 2.2.1.2. Hypothèses dopaminergiques et TDA/H

La localisation des neurones dopaminergiques et leur implication dans l'humeur, le plaisir, l'attention, l'activité cognitive et la mémoire (système méso-cortico-limbique) ainsi que dans la régulation des fonctions motrices (système nigro-striatal) sont à la base de l'hypothèse dopaminergique dans la physiopathologie du TDA/H (54). Les études sur les animaux ont démontré que des anomalies dans la transmission dopaminergique seraient à l'origine de dysfonctionnements au niveau du contrôle moteur (55) et d'autres fonctions neuro-psychologiques (56) souvent affectés chez des sujets présentant un TDA/H. Les études de neuro-imagerie révèlent également des dysfonctions dans les aires cérébrales riches en DA chez des enfants présentant le TDA/H (57). C'est surtout l'efficacité du MPH dans le traitement du TDA/H, qui a conduit à l'hypothèse hypodopaminergique, soit une déficience de DA à l'origine des symptômes du trouble (58). En effet, le MPH bloque la recapture de la DA (52) ce qui augmente ainsi les niveaux de DA extracellulaire (59).

Certaines études de neuro-imagerie confirment cette hypothèse puisque la densité de DAT1 au niveau du striatum serait augmentée de façon significative chez des individus présentant un TDA/H non traité (60-62). Lors d'un traitement de 4 semaines par MPH à une dose de 15 mg/jour, cette densité de DAT1 serait diminuée (de même que celle des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques D2) et ramenée à des niveaux proches de la normale (61;63;64). Le DAT1 étant le principal mécanisme régulateur des niveaux de DA extracellulaire, une activité ou un nombre élevé de ces transporteurs pourraient être à l'origine d'un faible taux de DA extracellulaire. Chez l'humain, ces niveaux élevés de DAT1 semblent être une caractéristique unique au TDA/H (65).

Néanmoins, ces niveaux augmentés de DAT1 pourraient aussi bien être le signe d'une réponse neuro-adaptative à un excès de production ou de libération de DA (65). Des études ont en effet rapporté que des souris knock-out pour DAT1 (qui n'expriment pas le gène DAT1) manifestent des caractéristiques comportementales communes avec le TDA/H (66). Chez ces souris, la dopamine reste cent fois plus longtemps dans la fente synaptique en comparaison à des souris témoins (55).

Or le MPH permet de réduire les symptômes d'hyperactivité locomotrice chez ces souris qui ne présentent pourtant pas de transporteurs DAT1. Cet effet pourrait être produit par une baisse du flux dopaminergique générée grâce aux circuits inhibiteurs sérotoninergiques (67).

Bien qu'il soit maintenant admis que les individus souffrant de TDA/H présentent des dysfonctions au niveau de leurs circuits dopaminergiques, la nature et les caractéristiques précises de ceux-ci restent encore inconnus.

### **2.2.2. Implication des voies sérotoninergiques**

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué, entre autres, dans la régulation de l'humeur, des émotions, des comportements impulsifs et agressifs (68;69) et de l'attention (70). Il a été rapporté que des enfants atteints de TDA/H présenteraient des niveaux plus bas de 5-HT plaquettaire comparés à des enfants témoins (71). Plusieurs études ont aussi rapporté la relation existant entre une faible fonction sérotoninergique et des niveaux plus élevés de comportements agressifs, impulsifs et hyperactifs chez des enfants présentant un TDA/H (72-74). De plus, des niveaux bas de tryptophane (acide aminé précurseur de la sérotonine) affectent les fonctions exécutives, souvent déficitaires chez les sujets avec TDA/H (75).

L'administration de MPH à des souris knock-out pour DAT1 permet de diminuer leur activité hyperlocomotrice ce qui fait penser que ce médicament exercerait son action par d'autres systèmes que celui de la dopamine et en partie par le système de transmission sérotoninergique situé en aval des neurones dopaminergiques (67).

D'autre part, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont démontré leur efficacité chez certains patients présentant un TDA/H (76;77). Ils agissent en bloquant le transporteur de la sérotonine (5-HTT) augmentant ainsi les taux extracellulaires de 5-HT.

### **2.2.3. Implication des voies noradrénergiques**

Comme le système de la noradrénaline (NA) est impliqué dans l'état d'éveil et le contrôle de l'attention, on pense qu'il pourrait être aussi impliqué dans la physiopathologie du TDA/H. Les études sur des rats spontanément hypertensifs impliquent les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques (78) à l'origine des comportements hyperactifs observés chez ceux-ci. Les récentes études neurochimiques ont montré que les concentrations urinaires des métabolites de la noradrénaline, le 3,3-dihydroxyphenylglycol et le 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol sont significativement plus faibles chez les sujets présentant un TDA/H comparé au groupe témoin (79). Certains auteurs ont même suggéré que le transporteur de la NA serait un autre site d'action des psychostimulants (80). D'autre part l'atomoxetine, inhibiteur spécifique du transporteur de la NA, a montré son efficacité dans la réduction des symptômes d'hyperactivité/impulsivité et d'inattention chez des sujets souffrant de TDA/H (81).

## ***2.3. Étiologies du TDA/H***

De nombreuses recherches visant à identifier les facteurs à l'origine du développement du TDA/H ont été réalisées. Cependant, il n'est actuellement pas possible d'identifier précisément la ou les causes spécifiques de ce trouble. L'expression phénotypique du TDA/H résulterait probablement de l'interaction entre plusieurs gènes et serait modulée par des facteurs environnementaux (46;47).

### **2.3.1. Impact des caractéristiques génétiques sur le TDA/H**

Une agrégation familiale du TDA/H a été rapportée par de nombreuses études (82). Les études d'adoption suggèrent une prévalence plus élevée du TDA/H chez la parenté biologique comparée à la parenté adoptive (83). L'héritabilité du TDA/H est estimée à 80%, à partir d'études réalisées chez des jumeaux identiques (84).



Plusieurs gènes pourraient être associés au développement du TDA/H, chacun avec un effet relativement faible (54). Certains gènes du système dopaminergique peuvent être considérés comme des gènes de susceptibilité intéressants en raison des évidences suggérant l'implication de ce système dans la physiopathologie du TDA/H. À ce jour, les gènes les plus largement reconnus comme étant associés au TDA/H sont les gènes codants pour le transporteur de la dopamine (DAT1) et pour le récepteur D4 de la dopamine (DRD4). Relativement peu d'études ont portées sur les gènes codant pour les autres récepteurs dopaminergiques ou impliqués dans le métabolisme de la dopamine comme la dopamine bêta hydroxylase (D $\beta$ H), la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransferase (COMT). Des associations entre les gènes codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT) et la protéine SNAP25 ont aussi été rapportées.

#### ***Gène du transporteur de la dopamine (DAT1)***

Le gène codant pour le transporteur DAT1, localisé au niveau du chromosome 5p15.3 comporte 15 exons et code pour une protéine à 620 acides aminés avec 12 domaines transmembranaires (85). Le polymorphisme le plus souvent considéré est une répétition d'un nombre variable de séquences ou VNTR (Variable Numbers of Tandem Repeats) de 40 paires de bases (pb) répétées de 3 à 11 fois (annexe 1, page xi), localisé au niveau de l'exon 15 (86). Les allèles à 9 et 10 répétitions (9R et 10R) seraient les plus fréquents, bien qu'il pourrait y avoir des variations de fréquence des allèles au sein des différentes populations. Des associations entre l'allèle 10R du gène DAT1 (DAT1-10R) et le développement du TDA/H ont été rapportées par de nombreuses études épidémiologiques (87-91) mais d'autres n'ont rapporté aucune association (92-96). Malgré la grande hétérogénéité entre les études, les auteurs ont suggéré que ce polymorphisme du gène DAT1 ou un autre polymorphisme en déséquilibre de liaison avec celui-ci pourrait avoir un rôle dans le développement du TDA/H au sein de certaines populations (89).

Ce polymorphisme même s'il est situé dans une région non codante du gène, pourrait jouer un rôle important dans la régulation de la transcription, la stabilité, la localisation et la traduction des ARN messagers (97).

Des études récentes ont montré le potentiel de ce VNTR à réguler la transcription du gène, affectant ainsi les niveaux de la protéine DAT1. Ainsi le fait de posséder 2 copies de l'allèle 10R a été associé à une densité plus élevée du transporteur dans certaines études (97-100) mais pas dans d'autres (101-104).

#### ***Gène du récepteur de la dopamine D4 (DRD4)***

Des études sur des souris ont montré que les récepteurs dopaminergiques D4 se répartissaient principalement dans l'hippocampe, le putamen du noyau caudé, la substance noire et le noyau accumbens, soit les régions cérébrales du système limbique et des aires motrices (105). Le DRD4 serait donc potentiellement impliqué dans la modulation de l'activité locomotrice.

Le gène codant pour le DRD4 a été localisé sur le chromosome 11p (106). Plusieurs polymorphismes et marqueurs ont été décrits pour ce gène (107). Le polymorphisme le plus souvent étudié est une répétition en nombre variable d'une séquence de 48 pb, consistant en 2 à 10 répétitions au niveau de l'exon 3 (annexe 1, page xi). Ce dernier code pour une séquence située au niveau de la troisième boucle cytoplasmique du récepteur D4 (106). Des études in vitro ont identifié des différences mineures au niveau des propriétés pharmacologiques des récepteurs codés par les différents allèles du gène (108). Les auteurs ont suggéré que selon le nombre de répétitions, le récepteur pourrait présenter des affinités différentes pour la DA (108;109).

Une association entre le TDA/H et le fait d'avoir l'allèle DRD4-7R a été rapportée par un grand nombre d'études cas/témoins (93;110;111) et d'études familiales (déséquilibre de transmission des allèles des parents à l'enfant) (112-115). Cependant, aucune association n'a été rapportée par une étude cas/témoins (116) et quelques études familiales (92;117;118). Une méta-analyse a rapporté pour sa part une association significative entre le TDA/H et le fait d'être porteur de l'allèle DRD4-7R avec un risque relatif de 1,9 (IC: 1,5-2,2) pour les études cas/témoins et 1,4 (IC: 1,1-1,6) pour les études familiales (119).

### ***Gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques D2, D5, D3 et D1***

Le gène du récepteur de la dopamine D2 est localisé sur le chromosome 11q22-11q23 et possède plusieurs polymorphismes. Celui portant sur l'allèle A de l'enzyme TaqI a été le plus étudié et a été associé à l'alcoolisme, aux abus de substances et au syndrome de Gilles de la Tourette (120). Une association entre l'allèle A1 et le développement du TDA/H a été rapportée par deux études cas-témoins (120;121). Une autre étude de type familiale n'a toutefois pas retrouvé cette association (122).

Le gène du récepteur de la dopamine D5 est localisé sur le chromosome 4p15.1- 4p15.3. L'un des polymorphismes de ce gène (une répétition de 2 pb donnant lieu à au moins 12 allèles) a été associé au trouble oppositionnel défiant chez les hommes et les femmes et à une personnalité antisociale chez les femmes (123). Deux études familiales ont rapporté une association entre le TDA/H et chacun des allèles 136, 146 et 148 (88;124;125). Par contre, deux autres études familiales n'ont retrouvé aucune association significative (114;117). Les quelques études portant sur le gène codant pour le récepteur D3 n'ont pas retrouvé d'association significative avec le TDA/H (124;126). Le gène codant pour le récepteur D1 a été peu étudié et une seule étude a rapporté une association significative avec le TDA/H (127).

### ***Gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT)***

Le transporteur 5-HTT est situé au niveau du neurone pré-synaptique où il permet la recapture de la sérotonine de la fente synaptique après la transmission du signal nerveux. Il est aussi présent sur la membrane des plaquettes sanguines permettant la constitution d'une réserve de sérotonine plaquettaire. Plusieurs études ont montré un lien entre une faible fonction sérotoninergique et des niveaux élevés de comportements impulsifs, agressifs et hyperactifs chez des enfants atteints de TDA/H (72-74).

Le gène codant pour le 5-HTT est situé sur le chromosome 17q11.2. Un polymorphisme de ce gène a été décrit (annexe 1, page xi); il s'agit d'une insertion/délétion de 44 pb résultant en un allèle long L et un allèle court S qui pourrait affecter l'expression et la fonction du transporteur (128;129). La présence de l'allèle S pourrait entraîner une diminution de la transcription et donc du taux de transporteur conduisant à une diminution de la recapture de la sérotonine. La présence de l'allèle L provoquerait quant à elle, une augmentation du taux des transporteurs au niveau plaquettaire provoquant une augmentation de la recapture de la sérotonine par les plaquettes, et une baisse des taux de 5-HT circulante. Plusieurs études ont rapporté un lien entre l'apparition du TDA/H et la présence de l'allèle L (46;130-133) bien qu'une autre n'ait pas répliqué ces résultats (134). Il a été rapporté que des symptômes de TDA/H plus sévères seraient associés à la présence de l'allèle 5-HTT-L (130;131;135).

Certains auteurs ont aussi suggéré que l'expression du gène 5-HTT pourrait être influencée par le niveau de stress des individus et que le contexte socio-environnemental devrait être considéré dans l'étude de l'impact de ce polymorphisme (128;136-139).

### **2.3.2. Impact des facteurs environnementaux sur le TDA/H**

Un environnement familial dysfonctionnel pourrait favoriser l'apparition du TDA/H. Ainsi des difficultés psycho-sociales au sein des familles comme l'existence de conflits familiaux, de pathologies psychiatriques chez la mère, de criminalité chez le père ainsi que la défavorisation sociale pourraient être reliés au développement du TDA/H chez les enfants (140). Il se pourrait aussi que la sévérité des symptômes du TDA/H et la présence de troubles co-morbides soient associées à l'adversité psychosociale (141).

Les polluants de l'environnement (pesticides, herbicides, solvants...) pourraient avoir des effets néfastes sur le système nerveux central et aurait été relié aux troubles du comportement, de la cognition, de la perception et de la motricité. Les additifs alimentaires comme les colorants artificiels, les conservateurs et les agents de saveur pourraient être associés au développement du TDA/H (142).

D'autres auteurs ont rapporté qu'un traitement par une diète en éliminant certains aliments (additifs, maïs, blé, soja, lait, oranges et œufs) pourrait améliorer les symptômes de 30 à 50% des enfants étudiés (143). Mais ces résultats sont très controversés et restent à démontrer par des études fiables.

## **2.4. Traitements du TDA/H**

### **2.4.1. Psychostimulants : généralités**

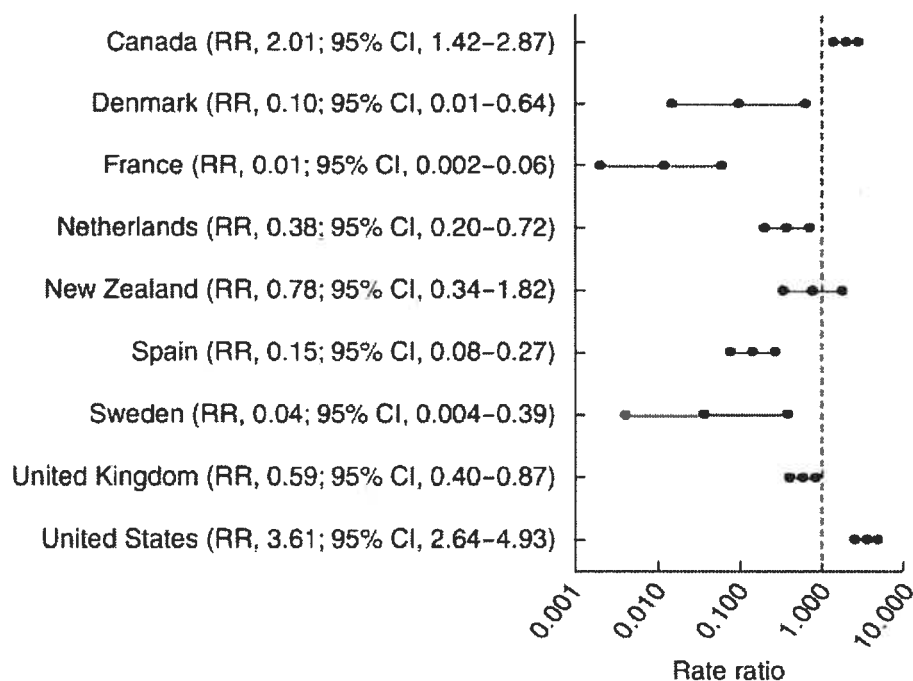
Le terme de psychostimulant est relié à la capacité des médicaments à augmenter le niveau d'activité, d'éveil et de réactivité du système nerveux central. Ces molécules sont structurellement proches des catécholamines du cerveau (dopamine, noradrénaline et adrénaline) et sont appelées sympathomimétiques car elles miment l'action de ces neurotransmetteurs. Plusieurs spécialités appartenant à la classe des psychostimulants peuvent être utilisées pour le traitement du TDA/H: le chlorhydrate de méthylphénidate (Ritalin® et Concerta® LP), la dextro-amphétamine (Dexedrine®-USA), la pémoline (Cylert®-USA) et un mélange d'amphétamine et de dextro-amphétamine (Aderall®-USA).

Le MPH a été mis sur le marché en Amérique du Nord en 1955. Son utilisation est contrôlée afin d'empêcher son détournement à des fins d'abus de substance. Il peut néanmoins être prescrit par les médecins généralistes ou spécialistes. Il existe en comprimés de 10 et 20 mg qui sont sécables afin de permettre d'ajuster le dosage pour chaque enfant. Il en existe des formes génériques et des comprimés à libération prolongée de 20 mg permettant une prise unique par jour (Ritalin 20 mg LP®). Depuis 2003, une nouvelle forme de comprimés à libération différée est disponible au Canada (Concerta LP® 18, 36 et 54 mg).

Le MPH est le premier traitement pharmacologique prescrit pour le traitement du TDA/H. Il représentait en 2000 environ 85 % de toutes les prescriptions pour ce trouble (6). Environ 80 % des enfants traités par MPH sont des garçons (144). La consommation de MPH serait la plus forte parmi la tranche d'âge des 8-11 ans (8). L'âge moyen à la première prescription est estimé à 9,6 ans (144). La dose moyenne prescrite serait située autour de 20 mg par jour (8).

Dans certains pays d'Europe, les règles de prescription sont beaucoup plus strictes ce qui pourrait expliquer les variations importantes entre les pays concernant le niveau de consommation des psychostimulants. Une étude australienne a comparé les ratios de consommation licite de deux psychostimulants : le MPH et la dextro-amphétamine entre 1994 à 2000 pour différents pays (145). La figure 2 compare le ratio de consommation de ces médicaments pour l'Australie (1.0) avec ceux d'autres pays et leurs intervalles de confiance respectifs (figure 2, page 19).

D'après cette étude, les États-Unis seraient les premiers consommateurs suivis de près par le Canada et la Nouvelle-Zélande. La France, le Danemark et la Suède seraient les pays qui ont les taux de consommation les plus bas parmi les 10 pays étudiés. Le point commun de tous les pays était l'augmentation massive des taux de consommation standardisés par habitant entre 1994 et 2000. Une augmentation significative des taux de consommation de 12% par an en moyenne pour les 10 pays confondus a été observée. Le Canada et les États-Unis accusaient la hausse la plus forte avec une augmentation de 93 et 45% respectivement entre 1994 à 1997 puis entre 1998 à 2000. On estime aujourd'hui que 1 à 6% des enfants d'âge scolaire sont traités en Amérique du Nord (146).



Source: International Narcotics Control Board, 2001.

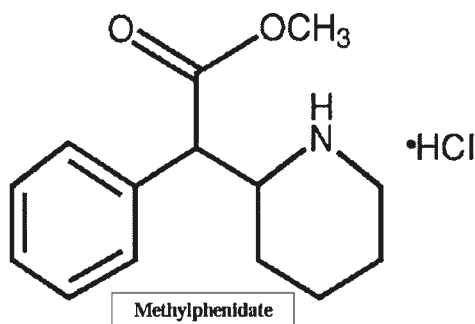
Référence : Berbatis et al. 2002 (145)

**Figure 2.** Ratio de la consommation de psychostimulants en Australie (1.0) comparé avec neuf autres pays entre 1994 et 2000

## 2.4.2. Méthylphénidate : propriétés et utilisation

### - Structure chimique

Le MPH ou dl thréo-méthyl-2-phényl-2 [2 pipéridyl] acétate est un dérivé pipéridine proche structurellement de la dextro-amphétamine (figure 3, page 19).



**Figure 3.** Structure chimique du méthylphénidate

[www.rcpsych.ac.uk/traindev/cpd/adhd/drug/mpd4.htm](http://www.rcpsych.ac.uk/traindev/cpd/adhd/drug/mpd4.htm)

### - Indications cliniques

La principale indication du MPH est le traitement du TDA/H. Il est utilisé chez les enfants, adolescents ou adultes qui présentent des symptômes significatifs d'inattention, d'hyperactivité ou d'impulsivité associés à un diagnostic de TDA/H, et entraînant des problèmes de fonctionnement dans le domaine académique ou relationnel. Le MPH est aussi utilisé pour le traitement de la narcolepsie.

### - Pharmacologie

Le mode d'action du MPH n'est pas encore clairement identifié. Il pourrait agir au niveau des voies dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques principalement, en augmentant le stockage, la libération et en inhibant la dégradation et la recapture de certains de ces neurotransmetteurs (13), (figure 4, page 20).

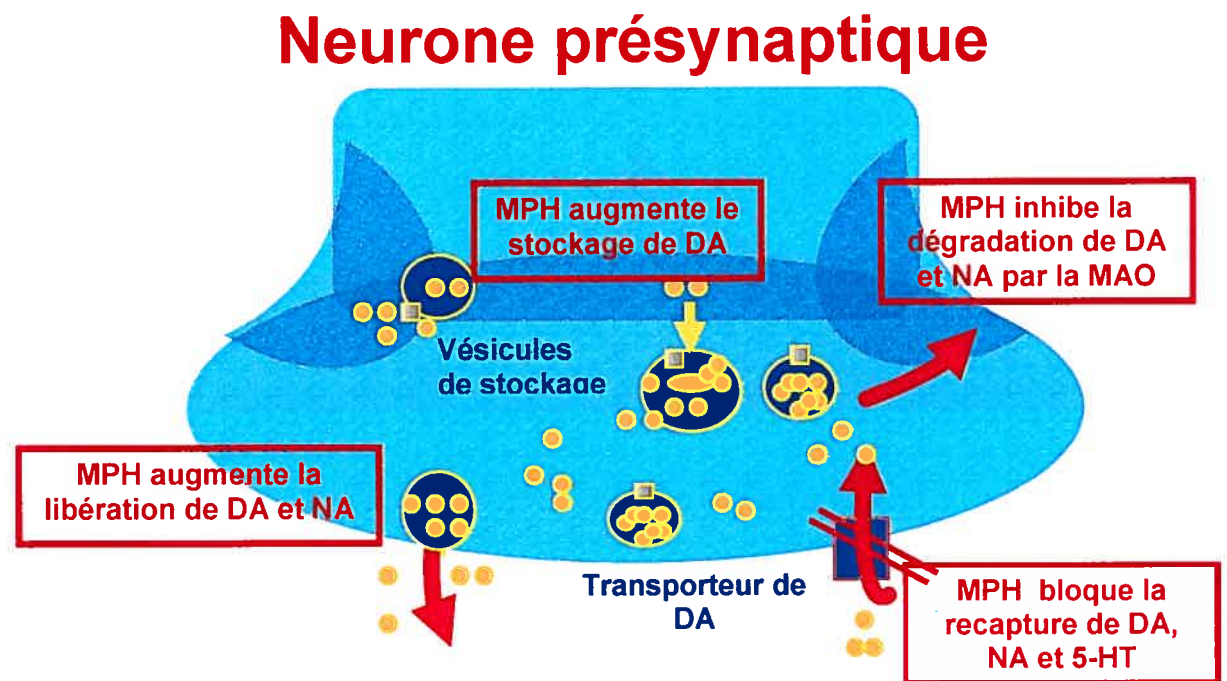


Figure 4. Mécanismes d'action du méthylphénidate

5-HT sérotonine; DA dopamine; MAO Monoamine oxydase; MPH méthylphénidate; NA noradrénaline



Lors du passage d'un influx nerveux, le taux de DA extracellulaire doit grandement augmenter pour être ensuite ramené à la normale principalement grâce à l'action du transporteur DAT1. Le MPH agit principalement en se fixant sur DAT1 et en bloquant ainsi la recapture de la DA. Ce blocage de DAT1 par le MPH est dépendant de la dose et directement associé à l'amélioration des symptômes cliniques (147). Le taux basal de DA chez des sujets traités se trouverait alors augmenté comparé à des témoins non traités (148). La DA dans la fente synaptique pourrait alors activer les autorécepteurs D2 présynaptiques qui auraient une plus haute affinité pour la DA que les récepteurs postsynaptiques. L'activation de ces autorécepteurs pourrait inhiber la libération de DA subséquente (12;149).

En présence de MPH, lors du passage d'un influx nerveux, le taux de DA extracellulaire serait toujours augmenté mais plus faiblement que chez des témoins non traités (150). Cette plus faible augmentation du taux extracellulaire de DA lors de l'influx nerveux, pourrait diminuer l'activation des récepteurs postsynaptiques D1 et D2 résultant possiblement en une activité locomotrice réduite (12).

Le MPH pourrait aussi faciliter la libération des catécholamines (DA et NA) dans la fente synaptique et inhiber leur dégradation par le blocage de la monoamine oxydase (13). Récemment, des chercheurs ont démontré que le MPH pourrait aussi agir au niveau des vésicules de stockage contenant la dopamine, notamment en agissant sur le transporteur vésiculaire VMAT2 (151). Le MPH augmenterait ainsi la capture et le stockage de la DA dans les vésicules. Cela pourrait modifier la distribution des vésicules de stockage (par le VMAT2) depuis la réserve cytoplasmique vers la membrane plasmique ou inversement.

### **- Pharmacocinétique**

L'administration du MPH pour le traitement du TDA/H se fait par voie orale uniquement. La molécule, hautement soluble dans les lipides, est absorbée de façon rapide et complète par le tube digestif et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Compte tenu d'un important effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique n'atteint qu'environ 30 % (11 à 51 %) de la dose.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (15 % environ), ce qui rend plus rapide la distribution du médicament dans l'organisme. Le pic plasmatique de 7,8 à 10,8 ng/mL est observé environ deux heures après l'administration. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques ainsi que les concentrations plasmatiques maximales sont proportionnelles à la dose administrée. Le temps de demi-vie plasmatique est court, environ 2,4 heures. La molécule est métabolisée principalement (98 %) en acide  $\alpha$ -phényl 2-pipéridine acétique ou acide ritalinique, par des dé-estérases stéréospécifiques. Après une administration orale de MPH, 78 à 97 % de la dose est excrétée dans les urines et 1 à 3% dans les fèces sous forme de métabolites dans les 48 à 96 heures suivantes (152).

### **- Effets thérapeutiques**

Le méthylphénidate est un traitement qui a largement démontré son efficacité clinique, tant à court qu'à long terme (153-155). Selon plusieurs études, 70 % des enfants traités par un psychostimulant et 30 % des enfants traités par un placebo répondraient au traitement (156). Le MPH aurait une action biphasique chez l'humain comme chez l'animal. Ainsi, de faibles doses (doses thérapeutiques autour de 0,3 à 0,6 mg/kg, deux fois par jour) permettraient de réduire l'activité motrice et la susceptibilité à la distraction alors que des doses plus fortes (surdosage) pourraient causer de l'insomnie et une stimulation excessive du système nerveux central. Avec des doses adaptées, on obtient un effet positif sur l'attention et l'hyperactivité. Les comportements comme l'agressivité, l'impulsivité ainsi que les comportements anti-sociaux sont aussi améliorés (157). La qualité des interactions sociales des enfants avec leurs parents, leurs enseignants et les autres enfants est significativement augmentée (158). Les effets thérapeutiques sont observés 30 à 60 minutes après l'ingestion avec un pic après 1 à 3 heures, et ils disparaissent 3 à 6 heures après l'administration empêchant toute accumulation dans l'organisme (156).

### **- Choix de la dose et recommandations d'utilisation**

Il est important de limiter l'utilisation des psychostimulants seulement aux enfants qui en ont besoin et qui répondent au traitement. Cela impose des procédures strictes d'adaptation des doses et un suivi régulier des enfants dans la pratique clinique (159).

Il est recommandé de débiter avec une dose de 5 mg administrée 2 à 3 fois par jour. La dose n'est pas établie en fonction du poids de l'enfant. Elle sera ajustée et augmentée progressivement en fonction de la réponse au traitement et tant que les effets secondaires sont acceptables. La dose peut atteindre 15 mg trois fois par jour. En général, elle ne doit pas dépasser 40 à 60 mg par jour (152). L'étude MTA (Multimodal Treatment Study of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) est un protocole d'ajustement de la dose en aveugle comparé à un placebo et suivi par un monitoring serré pendant 14 mois (160;161). D'après cette étude, les participants avaient besoin en moyenne de 30,5 mg par jour (160) ce qui correspond à la marge supérieure des doses habituellement prescrites par les cliniciens (20 mg/jour). Des plans d'administration de 3 doses par jour sont recommandés (11): entre 7h et 8h le matin, entre 11h et midi et entre 14h et 16h en milieu d'après-midi afin de couvrir la journée de l'enfant au complet et d'éviter ainsi un effet rebond sur le comportement que rapportent habituellement certains parents en fin de matinée ou d'après-midi.

L'administration du MPH pendant le repas ou aussitôt après permet de limiter certains effets secondaires (perte d'appétit et mal à l'estomac), sans modifier sa biodisponibilité de façon significative. La fréquence d'administration du médicament dépend de la sévérité des symptômes et certains enfants n'en auront besoin que dans le contexte scolaire, soit une fréquence de 5 jours sur 7. Il est évident que la dose des enfants doit être réévaluée régulièrement (6 mois à 1 an) pour assurer un suivi à long terme.

La dose des enfants doit être la plus faible possible et administrée seulement le nombre de fois nécessaire pour leur permettre d'atteindre une gestion adéquate de leur comportement. Le traitement dure souvent plusieurs années, il peut être poursuivi durant l'adolescence et l'âge adulte. La preuve de son efficacité a déjà été faite pour ces tranches d'âges (161). L'arrêt du traitement devrait être envisagé quand il ne semble plus nécessaire au fonctionnement de l'enfant. Finalement une collaboration interdisciplinaire avec l'intervention d'un maximum d'intervenants spécialistes est recommandée. Une prise en charge du traitement avec une adaptation et un suivi méticuleux de la dose prescrite, une surveillance étroite des effets avec des visites de contrôle mensuelles permettent d'obtenir les meilleurs résultats cliniques (11).

## - Effets secondaires

Des effets secondaires à court terme sont fréquemment décrits lors d'un traitement par MPH, mais avec une intensité variable. D'après l'étude MTA, les parents rapportent des effets secondaires absents, faibles, modérés et importants respectivement pour 35,9 %; 49,8 %; 11,4 % et 2,9 % des enfants (11). Cela inclut une diminution de l'appétit, des maux de tête et de ventre, des insomnies, de l'irritabilité, de l'anxiété et une grande tendance à pleurer. Généralement, ces effets secondaires s'améliorent rapidement après un ajustement de la dose car ils sont dose-dépendants et à grandes variations interindividuelles. Souvent, ils vont diminuer après quelques semaines et disparaître à l'arrêt du traitement. Si les effets persistent de façon importante, à long terme et même avec un ajustement de la dose, alors un autre type de traitement devra être envisagé. Il est important de noter que bon nombre de ces comportements (surtout ceux reliés à l'humeur) sont aussi retrouvés sous placebo. D'autres effets secondaires plus rares ont néanmoins été rapportés. Le MPH pourrait, chez moins de 1 % des enfants traités, induire l'apparition ou aggraver des tics vocaux ou moteurs (162). Des effets cardiovasculaires ont été rapportés chez des patients traités par l'association de MPH et clonidine. Un retard de croissance faible et transitoire, ainsi que certaines réactions allergiques rares ont aussi été signalés de même que quelques cas de psychoses et d'hallucinations (163;164).

On estime qu'environ 3 % des enfants ne tolèrent pas le MPH, dans ces cas la dextro-amphétamine (Dexedrine®) qui est un autre psychostimulant, peut être utilisée. Si les enfants ne répondent à aucun de ces psychostimulants alors un traitement de deuxième intention par l'atomoxétine, qui est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, peut être envisagé. D'autres classes de médicaments peuvent aussi être utilisées en troisième intention comme les antidépresseurs (desipramine, fluvoxamine) et la clonidine, surtout si les enfants présentent des co-morbidités associées au TDA/H. Différentes approches psychologiques et psychosociales sont aussi disponibles : psychothérapie, entraînement de la maîtrise de soi, programme de modification comportementales en classe, programmes d'entraînement aux habiletés parentales, thérapies familiales (165). Ces méthodes ont prouvé leurs bénéfices. Elles peuvent être utilisées seules ou associées au traitement médicamenteux.

Beaucoup de questions se posent quant à une éventuelle pharmacodépendance reliée au traitement par psychostimulants. Aucune étude n'a démontré l'existence d'une relation entre l'utilisation thérapeutique de MPH par voie orale et un risque quelconque d'abus de substances chez des enfants traités comparés au groupe témoin (166). Une étude a même rapporté que l'utilisation de traitements psychotropes chez des enfants présentant un TDA/H, protègerait des risques d'abus de substances, comparés à des enfants non traités présentant le même trouble (167).

On sait que le MPH possède le même mode d'action que la cocaïne (168) et va augmenter la concentration de dopamine extracellulaire en bloquant le transporteur de la dopamine DAT1, notamment au niveau du noyau accumbens connu pour être relié aux effets renforçants lors des abus de substances (169). Certains individus détournent le MPH à des fins récréatives en se l'administrant par voie nasale ou par injections mais de façon très limitée (170). Ces quelques cas présentaient également des troubles d'abus de substance (171;172). Toute la différence se fait au niveau des propriétés pharmacocinétiques du produit et selon la voie d'administration utilisée. Le MPH par voie orale bloque le transporteur DAT1 et augmente le taux de DA de façon lente, progressive et durable dans le temps empêchant ainsi l'apparition d'un effet renforçant ou décrit comme agréable par les patients (15).

#### **- Contre-indications et précautions d'emploi**

La prise de MPH est contre-indiquée chez les personnes atteintes de glaucome ou présentant une allergie au produit. Les enfants avec des antécédents cardiaques (anomalies structurales du cœur, arythmie cardiaque non traitée, mort subite dans la famille chez une personne de moins de 40 ans) ne devraient pas utiliser ce médicament. La prise de MPH chez les enfants présentant des histoires de tics, de syndromes de Gilles de la Tourette ou de psychoses est possible mais devra être surveillée puisque le traitement par MPH peut être responsable d'une exacerbation des symptômes. Le MPH peut aussi être utilisé chez les enfants atteints d'épilepsie ou de convulsions si leurs symptômes sont bien contrôlés car il pourrait abaisser le seuil de déclenchement des crises.

### **- Interactions médicamenteuses**

Les effets sédatifs des antihistaminiques et des benzodiazépines peuvent être diminués par le MPH. Ce dernier peut potentialiser l'effet des médicaments sympathomimétiques (incluant les drogues comme la cocaïne). L'utilisation combinée d'inhibiteurs de la monoamine oxydase avec le MPH ne doit pas être utilisée car elle pourrait conduire à des crises hypertensives potentiellement fatales.

### ***2.5. Facteurs associés à la réponse au traitement par MPH***

Environ 30 % des enfants ne présentent aucune amélioration de leur comportement lors d'un traitement par MPH. De plus, près de 20 % des enfants considérés comme répondeurs au traitement ont besoin de doses importantes supérieures à celles communément prescrites, soit 50 à 60 mg/jour (15). Par contre ces doses supérieures sont souvent associées à des effets secondaires plus importants (11). Il ne semble pas s'agir d'une différence d'absorption ou de métabolisme étant donné que des enfants qui répondent à de faibles doses (5 mg/prise) semblent présenter des faibles concentrations de MPH dans le sérum alors que ceux qui nécessitent des doses plus fortes (20 mg/prise) semblent présenter des niveaux de MPH dans le sérum plus élevés (14).

Plusieurs facteurs socio-démographiques et cliniques sont suspectés de pouvoir influencer le niveau de réponse au traitement ou l'apparition d'effets secondaires, même si les résultats de certaines études sont contradictoires. Les caractéristiques concernant l'enfant (âge, sexe, poids, QI), la famille (revenu économique), la prise antérieure de MPH, le TDA/H (sous-type, sévérité des symptômes) et la présence de co-morbidités (ODD, CD, anxiété) ont déjà été suspectés d'avoir une influence sur le niveau de réponse. Les plus jeunes enfants semblent présenter une meilleure réponse (22). Le sexe n'a jamais été associé directement à la réponse au traitement (21;173). Certains enfants de faible poids ont besoin de doses plus fortes alors que d'autres de poids élevé se contentent de faibles doses. Donc, un ajustement de la dose selon le poids ne semble pas expliquer ces variations au niveau de la dose efficace (14).

Les enfants de QI plus élevé (174) pourraient mieux répondre au traitement de même que ceux provenant de familles à statut socio-économique élevé (23) même si d'autres résultats sont en désaccord (24). L'utilisation préalable de MPH est un autre facteur suspecté de modifier la réponse au traitement même si cela n'a pas été rapporté (21). Les enfants de sous-type hyperactif/impulsif ou mixte présenteraient une meilleure réponse au MPH en comparaison aux inattentifs (17;175). La sévérité des symptômes et la présence de co-morbidités comme les troubles anxieux, les ODD et CD, pourrait affecter le niveau de réponse même si le sens de l'association n'est pas clair (5;18-20;22;24;176-179). La présence de troubles anxieux a été associée à des effets secondaires plus importants et plus fréquents (180).

Certains auteurs ont suggéré que le niveau variable d'activité du système dopaminergique pourrait expliquer en partie, les variations interindividuelles de réponse au MPH. Ainsi le MPH pourrait induire des effets plus faibles chez les sujets à faible activité dopaminergique en comparaison à ceux qui ont une activité dopaminergique plus importante. Ainsi des chercheurs ont trouvé une association positive entre le taux d'acide homovanillique (métabolite de la DA) et le niveau de réponse au traitement par MPH (181). D'autre part, une plus forte densité de DAT1 a été associée à une plus faible réponse au MPH chez 11 enfants coréens (100).

On peut faire l'hypothèse que des variations au niveau de l'activité de la DA, de la 5-HT et de la NA pourraient expliquer en partie les variations de réponse observées et pourraient avoir pour origine, entre autres, des facteurs génétiques. Ainsi, l'impact de quelques gènes candidats sur le niveau de réponse au traitement a été étudié mais les résultats sont contradictoires (tableau I, page 28).

L'homozygotie pour DAT1-10R abaissait la réponse au MPH chez 30 enfants afro-américains (25) et 50 garçons brésiliens (26). Par contre, le fait de posséder 2 allèles DAT1-10R augmentait le niveau de réponse chez 119 patients irlandais (27). Enfin, une dernière étude n'a rapporté aucun effet de l'allèle DAT1-10R sur la réponse au traitement chez 45 enfants afro-américains (28).

L'homozygotie pour l'allèle DRD4-7R abaissait pour sa part, la réponse au traitement chez 45 enfants afro-américains (28). Néanmoins, un excès de transmission de l'allèle DRD4-7R a été rapporté chez 24 enfants turcs répondants au MPH, comparés aux 2 non répondants (114). Enfin, aucun effet de cet allèle n'a été montré dans l'étude concernant les 30 afro-américains (25). Concernant l'allèle 5-HTT-L, aucun effet n'a été rapporté chez 96 enfants anglais (134) alors qu'une autre étude portant sur 47 enfants allemands a rapporté une baisse de la réponse chez ceux avec l'allèle 5-HTT-L combiné à l'allèle DRD4-7R (182).

**Tableau I. Résumé des résultats des études de pharmacogénétique portant sur la réponse au traitement par méthylphénidate**

|                  |              | <b>Winsberg<br/>et al.<br/>1999<br/>(25)</b> | <b>Tahir<br/>et al.<br/>2000<br/>(114)</b> | <b>Seeger<br/>et al.<br/>2001<br/>(182)</b> | <b>Roman<br/>et al.<br/>2002<br/>(26)</b> | <b>Hamarman<br/>et al.<br/>2002<br/>(28)</b> | <b>Langley<br/>et al.<br/>2003<br/>(185)</b> | <b>Kirley<br/>et al.<br/>2003<br/>(27)</b> | <b>Yang<br/>et al.<br/>2004<br/>(187)</b> |
|------------------|--------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Marqueurs</b> | <b>DAT1</b>  | 10/10<br>Réponse<br>↓                        | -                                          | -                                           | 10/10<br>Réponse<br>↓                     | φ                                            | -                                            | 10/10<br>Réponse<br>↑                      | -                                         |
|                  | <b>DRD2</b>  | φ                                            | -                                          | -                                           | -                                         | -                                            | -                                            | -                                          | -                                         |
|                  | <b>DRD4</b>  | φ                                            | 7/7<br>Réponse<br>↑                        | 7/7+L/L<br>Réponse<br>↓                     | -                                         | 7/7<br>Réponse<br>↓                          | -                                            | -                                          | -                                         |
|                  | <b>DRD5</b>  | -                                            | 151/151<br>Réponse<br>↑                    | -                                           | -                                         | -                                            | -                                            | -                                          | -                                         |
|                  | <b>5-HTT</b> | -                                            | -                                          | 7/7+L/L<br>Réponse<br>↓                     | -                                         | -                                            | φ                                            | -                                          | -                                         |
|                  | <b>NAT</b>   | -                                            | -                                          | -                                           | -                                         | -                                            | -                                            | -                                          | A/A<br>Réponse<br>↓ (HYP)                 |

10/10 : homozygotes pour l'allèle à risque à 10 répétitions pour le gène DAT1

7/7 : homozygotes pour l'allèle à risque à 7 répétitions pour le gène DRD4

151/151 : homozygotes pour l'allèle à risque avec un fragment de 151 nucléotides pour le gène DRD5

L/L : homozygotes pour l'allèle à risque long pour le gène 5HTT

A/A : homozygotes pour l'allèle à risque pour le gène NAT

IN : symptômes d'inattention

HYP : symptômes d'hyperactivité/impulsivité

φ : association non significative (p>0,05)

- : non étudié



Certains résultats sont contradictoires, ce qui peut être expliqué par la présence de biais ou de variabilité dans le design des études. Ainsi, le choix des critères d'inclusion/exclusion, des plans d'administration des doses de MPH, de l'évaluation de la réponse au traitement, de l'origine ethnique des populations et de la taille de l'échantillon varient beaucoup d'une étude à l'autre (tableau II, page 30).

Il est nécessaire que la taille de l'échantillon soit importante pour assurer la validité des résultats. De plus, comme la classification des sujets en répondants/non répondants au traitement peut limiter l'interprétation des données, l'utilisation de mesures quantitatives du comportement sous placebo et chaque dose de MPH, est nécessaire pour obtenir un profil de réponse permettant une interprétation plus précise des résultats. La réponse au traitement doit aussi être évaluée avec des outils fiables, et par des évaluateurs aveugles quant à la dose. L'impact des facteurs possiblement confondants comme le sous-type de TDA/H, la présence de co-morbidités, les données socio-démographiques ainsi que l'environnement familial devrait être estimé systématiquement dans les études de pharmacogénétique.

|                                                   | Winsberg<br>et al.<br>1999 (25) | Tahir et al.<br>2000 (114) | Seeger et al.<br>2001 (182) | Roman et al.<br>2002 (26)       | Hamarnan<br>et al.<br>2002 (28) | Langley et al.<br>2003 (185) | Kirley et al.<br>2003 (27)            | Yang et al.<br>2004 (186) |
|---------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| n                                                 | 30                              | 26                         | 47                          | 50                              | 45                              | 96                           | 119                                   | 45                        |
| Age : distribution<br>(moyenne +/- écart<br>type) | 6-11                            | (9.4 +/-2.4)               | (10+/-2.5)                  | 6-17                            | 7-15                            | 6-16                         | 4-25<br>(11.9+/-3.9)                  | 6.5-14                    |
| Sexe (ratio H/F)                                  | ND                              | 6/1                        | ND                          | Que des<br>garçons              | ND                              | ND                           | 16/1                                  | 3.5/1                     |
| Origine ethnique                                  | Afro-<br>américaine             | Turque                     | Allemande                   | Brésilienne                     | Afro-<br>américaine             | Anglaise                     | Irlandaise                            | Chinoise                  |
| Sous-type de TDA/H                                | ND                              | Mixte                      | ND                          | Tous                            | ND                              | ND                           | Tous                                  | ND                        |
| Médication<br>antérieure                          | Non                             | Oui                        | ND                          | Non                             | ND                              | ND                           | Oui<br>(100%)                         | Non                       |
| Co-morbidités                                     | Oui                             | Oui                        | Non                         | Oui                             | ND                              | Oui                          | Oui                                   | Oui                       |
| Outils<br>diagnostiques                           | DSM III-R                       | DSM IV-R                   | ICD 10                      | DSM IV-R                        | DSM IV-R                        | DSM III-R, IV<br>ICD 10      | DSM IV<br>ICD 10                      | DSM IV-R                  |
| Administration des<br>doses                       | Protocole<br>standardisé        | Protocole<br>standardisé   | Protocole<br>standardisé    | Protocole<br>standardisé        | Protocole<br>standardisé        | Suivi médical                | Suivi médical<br>(devis rétrospectif) | Protocole<br>standardisé  |
| Doses de MPH<br>utilisées                         | < 60 mg/j                       | ≥ 0,3 mg/kg<br>/dose       | 0,6 à 0,8<br>mg/kg          | 30 à 35 mg/j<br>(0,3 à 0,7mg/i) | ND                              | ND                           | ND                                    | Max 0,45 à<br>0,6mg/kg/j  |
| Évaluateur                                        | Enseignants                     | Parents<br>Enseignants     | ND                          | Parents                         | ND                              | ND                           | ND                                    | Parents                   |
| Mesure des<br>symptômes                           | ABRS                            | CBCL                       | CGAS                        | ABRS; CGAS                      | CGI-P                           | CAPA                         | CAPA; ABRS                            | ADHD RS-IV                |
| Mesure de la<br>réponse                           | ABRS                            | CBCL                       | CGAS                        | ABRS                            | CGI-P                           | CGI                          | CPRS-R : L<br>Classification / P      | ADHD RS-IV                |
| % NR                                              | 47%<br>(14/30)                  | 8%                         | ND                          | ND                              | ND                              | 26%<br>(25/96)               | 7% NR et 29%<br>réponse médiocre      | ND                        |

Tableau II. Détail des critères divergents entre les études de pharmacogénétique portant sur la réponse au MPH

## **Abréviations du tableau II, page 30**

ABRS : « Conners Abbreviated Rating Scale »  
 ADHD RS IV : « Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating scale IV »  
 CAPA : « Child and Adolescent Psychiatry Assessment »  
 CBCL : « Child Behaviour Checklist »  
 CGAS : « Children's Global Assessment Scale »  
 CGI : « Conners Global Index »  
 CGI-P : « Conners Global Index Parents »  
 CPRS-R: L : « Conners Parents Rating Scale-revised Long version »  
 DSM : « Diagnostic Statistical Manuel of mental disorders »  
 ICD : « Internal Classification of Diseases »  
 % NR : pourcentage d'individus non répondants au traitement  
 Ratio H/F : ratio hommes/femmes  
 ND : information non disponible

## **2.6. Hypothèses et objectifs de l'étude**

Étant donné que le TDA/H serait un trait complexe résultant de l'impact de différents facteurs génétiques et environnementaux, probablement que le phénomène de réponse au traitement pourrait être influencé par le même type d'interactions entre les gènes et l'environnement des enfants.

Le but de cette étude est d'identifier la relation existant entre certains polymorphismes des gènes 5-HTT, DRD4 et DAT1 et le profil de réponse au MPH dans une population d'enfants présentant un TDA/H. L'impact des interactions éventuelles existant entre ces polymorphismes génétiques, et avec les données démographiques, cliniques, et l'environnement social a également été étudié.

Les variables démographiques ciblées sont l'âge et le sexe de l'enfant. Les variables cliniques sélectionnées sont le poids, le sous-type de TDA/H, la présence de troubles anxieux, de CD et d'ODD, le traitement antérieur par MPH, la sévérité des symptômes de base concernant l'inattention et l'hyperactivité/impulsivité, la présence d'une histoire familiale de TDA/H et le QI. L'environnement psycho-social est caractérisé par le revenu familial, la composition de la famille et le niveau de scolarité des 2 parents.

La population d'étude était une population clinique de 52 enfants canadiens français. L'étude a consisté en un essai randomisé, en plans croisés, contrôlée avec un placebo et 3 doses de MPH : 15, 25 et 35 ou 50 mg/jour selon le poids des enfants (inférieur ou supérieur à 25 kg). Le consentement écrit des parents et enseignants, ainsi que l'assentiment des enfants ont été obtenu. Le comité d'éthique de l'hôpital Sainte-Justine a approuvé le déroulement de l'étude. Elle a été réalisée dans le cadre du programme RECIH (RECherche Interdisciplinaire sur l'Hyperactivité et l'inattention). Ce programme est rattaché au Centre de recherche de l'Hôpital Sainte Justine (Montréal, Canada), et a été mis en place au cours de l'année 2001. Il a pour objectif l'étude des facteurs environnementaux et génétiques associés au développement, à l'expression et au traitement du TDA/H.

Ma participation au sein de ce projet a consisté, d'une part, en le recrutement des participants, la gestion des dossiers, le suivi des patients mais aussi en toute l'analyse des données. J'ai aussi travaillé sur la rédaction d'un article qui doit être soumis prochainement pour publication.

## **3. Méthodologie**

### **3.1. Protocole de recrutement**

Les enfants ont été référés à l'équipe de recherche par des médecins (généralistes, pédiatres, neurologues), des psychologues et des psycho-éducateurs qui suspectaient chez eux un TDA/H. Lors d'une première étape (annexe 2, page xii), l'évaluation globale des enfants a été réalisée pour vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion.

#### **Critères d'inclusion :**

- Enfants âgés de 6 à 12 ans exclusivement
- Diagnostic de TDA/H confirmé d'après les critères du DSM IV-R
- Familles d'origine canadienne française (4 grands-parents)

#### **Critères d'exclusion :**

- QI inférieur à 80
- Troubles de langage ou d'apprentissage sévères et/ou spécifiques (retard académique supérieur à deux années ou suivi par une orthophoniste depuis plus de deux ans)
- Maladie neurologique avérée (épilepsie, tumeurs, etc.)
- Enfants prématurés (nés à moins de 35 semaines de grossesse)
- Tics, troubles obsessionnels compulsifs et syndromes de Gilles de la Tourette
- Autres traitements pharmacologiques associés au MPH

Dans le but d'obtenir une population la plus homogène possible, on a limité les critères d'âge des enfants inclus. Il fallait que le TDA/H soit le diagnostic principal des enfants et que la forme de leur trouble soit la plus uniforme possible donc on excluait certaines co-morbidités associées au TDA/H (tics, troubles obsessionnels compulsifs et syndromes de Gilles de la Tourette). Étant donné que l'étude porte sur l'impact des gènes, il fallait une uniformité des caractéristiques génétiques au sein de notre population. Donc nous avons ciblé les familles d'origine canadienne française depuis au moins 3 générations.

### **3.2. Protocole thérapeutique**

Il s'agit d'une étude randomisée, en plans croisés et en double aveugle. Les enfants ont été traités avec un placebo et différentes doses de MPH : 15 mg, 25 mg et 35/50 mg par jour (selon le poids de l'enfant inférieur/supérieur à 25 kg), réparties en trois prises (matin, midi et milieu d'après-midi). L'ordre des doses a été réparti aléatoirement pour chaque enfant. Toutes les combinaisons étaient possibles sauf que le dosage ne pouvait débuter la première semaine avec la dose la plus élevée (35 ou 50 mg/jour). Un exemple est représenté au tableau III, page 35. Ni les enfants, parents, enseignants, assistants de recherche et investigateurs de l'étude ne connaissaient la séquence des doses pendant toute la durée de l'essai. Les gélules administrées trois fois par jour étaient toutes identiques et indiscernables, y compris le placebo.

L'étude a été précédée de 4 jours de pré-test pour vérifier que les enfants ne présentaient pas d'effets secondaires graves aux différentes doses de MPH. Pendant ces 4 premiers jours, les doses étaient connues et étaient administrées chaque jour par ordre croissant. Cette semaine de pré-test a été suivie de 48 heures sans aucun médicament (tableau III, page 35).

Pour vérifier la compliance au traitement et au remplissage des questionnaires, parents et enseignants ont été contactés chaque semaine durant l'essai et les parents ont rempli chaque jour un journal de bord indiquant les gélules non prises.

|              | Lundi  | Mardi   | Mercredi      | Jeudi         | Vendredi           | Samedi                     | Dimanche |
|--------------|--------|---------|---------------|---------------|--------------------|----------------------------|----------|
| Prétest      | -      | Placebo | 15mg/<br>jour | 25mg/<br>jour | 35ou 50<br>mg/jour | Période sans<br>médicament |          |
| Semaine<br>1 | Dose C | Dose C  | Dose C        | Dose C        | Dose C             | Dose C                     | Dose C   |
| Semaine<br>2 | Dose B | Dose B  | Dose B        | Dose B        | Dose B             | Dose B                     | Dose B   |
| Semaine<br>3 | Dose A | Dose A  | Dose A        | Dose A        | Dose A             | Dose A                     | Dose A   |
| Semaine<br>4 | Dose D | Dose D  | Dose D        | Dose D        | Dose D             | Dose D                     | Dose D   |

**Tableau III. Exemple de répartition des doses de méthylphénidate lors de l'essai**

**Dose A: Placebo / placebo / placebo**

**Dose B : 5 / 5 / 5 = 15 mg**

**Dose C : 10 / 10 / 5 = 25 mg**

**Dose D pour les moins de 25 kg : 15 / 15 / 5 = 35 mg**

**Dose D pour les plus de 25 kg : 20 / 20 / 10 = 50 mg**

### **3.3. Outils utilisés**

Lors de la première évaluation, les enfants ont été évalués par une neuropsychologue, ce qui a permis de dresser un portrait de leur développement général (annexe 3, page xiii). Le QI des enfants a notamment été évalué d'après le « Wechsler Intelligence Scale for Children III ». Plusieurs questionnaires ont aussi été complétés quotidiennement par les parents (annexe 3, page xiii). Le questionnaire sur les effets secondaires a été traduit et adapté depuis le « Side Effects Rating Scales » (183). Il a permis d'évaluer chaque jour de l'essai, la présence ou l'absence ainsi que l'intensité des effets indésirables (de 1 à 9). Le questionnaire regroupait plusieurs sous-échelles concernant spécifiquement les effets somatiques, reliés au tempérament ou à la sociabilité. Seuls ont été détaillés ici les questionnaires utilisés dans la présente analyse.

### DISC4.0

Une version française du DISC4.0 (33) a été administrée par un assistant de recherche spécialement formé. Le DISC4.0 est l'outil qui a permis d'établir le diagnostic de TDA/H et la classification du trouble en l'un des trois sous-types reconnu (inattentif, hyperactif/impulsif, mixte). Il a aussi été utilisé pour établir le diagnostic des autres troubles psychiatriques co-morbides au TDA/H (ODD, CD, troubles anxieux, tics et syndrome de Gilles de la Tourette). La version française utilisée a été développée suite à la comparaison systématique des 2 versions de l'outil ayant été traduites de façon indépendante. La fiabilité du DISC4.0 n'a pas encore été spécifiquement vérifiée, mais la fiabilité de la version précédente (DISC2.3) a été rapportée (184).

### SWAN-F

Étant complété par le parent en considérant son enfant sans médicament, ce questionnaire a permis d'évaluer la sévérité des symptômes de base du TDA/H. Le questionnaire SWAN-F (37) a été adapté et traduit séparément par deux traducteurs à partir du SWAN (35). Les deux versions ont ensuite été comparées et en cas de divergences, un comité a décidé de la meilleure formulation. La validité du SWAN-F a été vérifiée et jugée satisfaisante par l'équipe de recherche. Le SWAN a été initialement développé à partir du SNAP pour permettre une distribution normale des symptômes du DSM-IV incluant des comportements non pathologiques (185). Les items du DSM-IV ont été mesurés à l'aide d'une échelle d'évaluation variant entre -3 et + 3 et comparant le comportement de l'enfant par rapport à la moyenne des autres enfants du même âge (figure 5, page 36). Trois scores furent considérés pour établir le niveau des symptômes de base : le score TDA/H total (S-ADHD) qui était la moyenne des 18 symptômes du TDA/H du DSM-IV, les scores d'inattention (S-IN) et d'hyperactivité/impulsivité (S-HY/IM), moyennes respectives de chacun des 9 symptômes du DSM-IV.

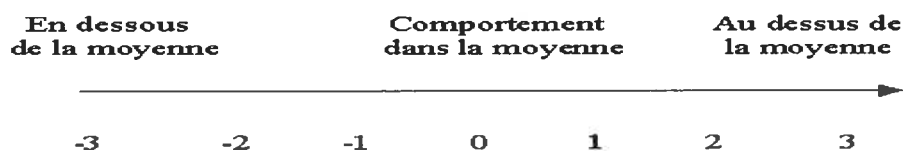


Figure 5. Échelle d'évaluation du questionnaire SWAN-F



Le SWAN-F version courte (annexe 4, page xviii) a été construit à partir du questionnaire SWAN-F original, raccourci pour pouvoir être administré de façon journalière et évaluer l'évolution de différents symptômes dans le temps. Pendant l'essai, le SWAN-F version courte a été complété chaque jour par les enseignants (5 jours/semaine) et les parents (7 jours/semaine). Pour chaque évaluateur et pour chacune des 3 sous-échelles S-ADHD, S-IN et S-HY/IM, les scores moyens par semaine ont été calculés sous placebo et chacune des 3 doses testées. Cela a permis d'établir pour chaque enfant un profil de réponse au traitement (figure 6, page 37). Les enseignants furent considérés comme les évaluateurs principaux et l'évaluation des parents a été utilisée pour confirmer la qualité des mesures. En effet, il semble que les enseignants seraient de meilleurs évaluateurs du comportement des enfants car ils disposent de l'ensemble de la classe pour évaluer l'enfant objectivement et passent la majorité de la journée avec lui dans un milieu qui impose des règles strictes de discipline. Le score S-ADHD a été considéré comme mesure primaire alors que les scores des sous-échelles S-IN et S-HY/IM ont été considérés comme des mesures secondaires.

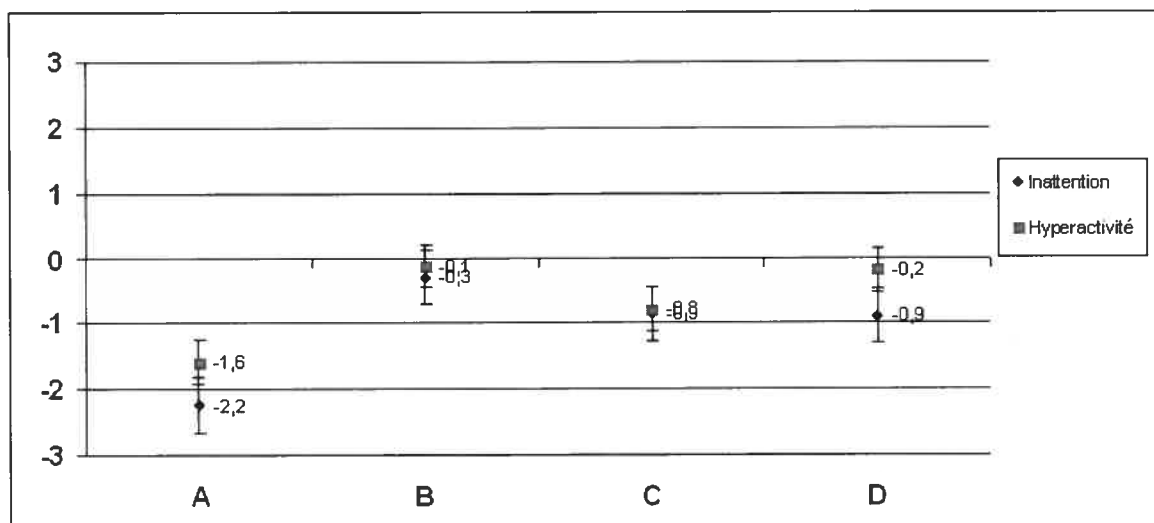


Figure 6. Exemple de profil de réponse obtenu avec l'essai clinique

### **Questionnaire de renseignements généraux**

Ce questionnaire (annexe 5, page xx) a recueilli de l'information sur l'âge de l'enfant, la structure de la famille, l'origine ethnique des parents et des grands-parents, les complications reliées à la grossesse et à l'accouchement, l'histoire médicale et la prise de médicaments par l'enfant, l'histoire d'hyperactivité dans la famille et enfin le statut socio-économique des parents (revenu, scolarité, profession). Étant donné le faible nombre de sujets, nous avons décidé de limiter le nombre de facteurs socio-environnementaux considérés dans les analyses. Ainsi nous avons ciblé deux facteurs (revenu familial et scolarité des parents) qui nous semblaient intéressants d'après la littérature et que notre protocole mesurait très précisément.

### **3.4. Méthodes de génotypage**

L'extraction de l'ADN a été effectuée soit à partir du sang veineux, soit à partir de cellules buccales. L'ADN a été isolé avec le kit d'isolation de l'ADN génomique de Puregene Gentra Systems, en suivant les recommandations du manufacturier. Les génotypes ont été déterminés en réalisant des réactions PCR (« polymerase chain reaction »).

La région polymorphique du gène 5-HTT considérée était une insertion/délétion de 44 pb dans la région du promoteur. Les séquences d'oligonucléotides utilisées pour l'amplification étaient les suivantes : 5'-CTC CTG CAT CCC CCA TTA T-3' et 5'-GGA GAT CCT GGG AGA GGT G-3'. La réaction de PCR a été réalisée dans un volume de 30 µL dans lequel était inclus 100 ng d'ADN génomique, 20 mM de Tris-HCl (pH 8,4), 50 mM de KCl, 1,5 mM de MgCl<sub>2</sub> (Invitrogen), 200 µM de dATP, dCTP et de dTTP, 100 µM de dGTP, 100 µM de 7-deaza-dGTP (Amersham Pharmacia), 0,5 µM de betaine (Sigma), 0,1 µM de chaque oligonucléotides (Alpha DNA) et 1 U de Taq DNA polymérase (Invitrogen). La dénaturation initiale de l'ADN se fit à 95°C et a duré 3 minutes, elle fut suivie par 33 cycles de 30 secondes de dénaturation à 95°C, puis l'hybridation a eu lieu à 54°C pendant 1 minute, suivie de la période d'extension à 72°C pendant une minute; enfin l'extension finale se fit à 72°C pendant 5 minutes.

La région polymorphique du gène DRD4 considérée était un VNTR de 48 pb. Les séquences d'oligonucléotides utilisées pour l'amplification étaient les suivantes: 5'-GCG ACT ACG TGG TCT ACT CG- 3' et 5'-AGG ACC CTC ATG GCC TTG -3'. Les réactions PCR ont été réalisées dans un volume total de 30 µL contenant 100 ng d'ADN génomique, 20 mM de Tris-HCl (pH 8,4), 50 mM de KCl, 1,0 mM de MgCl<sub>2</sub> (Invitrogen), 200 µM de dATP, dCTP, et dTTP, 100 µM de dGTP, 100 µM de 7-deaza-dGTP (Amersham Pharmacia), 1,0 µM de chaque amorce (Alpha DNA), 0,5 µM de betaine (Sigma), 2% de DMSO (Aldrich) et 1 U Taq d'ADN polymérase (Invitrogen). Les réactions consistaient en une dénaturation initiale de 3 minutes à 95°C, suivie par 35 cycles d'une minute de dénaturation à 95°C, l'hybridation a été réalisée à 53°C pendant 1 minute immédiatement suivie par la période d'extension à 72°C d'une minute et par l'extension finale à 72°C pendant 10 minutes.

Un VNTR de 40 pb a été identifié dans la région 3' non traduite du gène DAT1 en utilisant les amorces suivantes : 5'-TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG AG -3' et 5'-CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG -3'. Les réactions de PCR ont eu lieu dans un volume de 30 µL contenant: 100 ng d'ADN génomique, 20 mM de Tris-HCl (pH 8,4), 50 mM de KCl, 1,5 mM de MgCl<sub>2</sub> (Invitrogen), 200 µM de dATP, dCTP, dGTP et dTTP (Amersham Pharmacia), 0,5 µM de chaque amorces (Alpha DNA), et 1 U de Taq ADN polymérase (Invitrogen). La dénaturation initiale a duré 3 minutes à 94°C, elle fut suivie de 36 cycles de 30 secondes de dénaturation à 94°C, ensuite l'hybridation et l'extension se firent à 71°C pendant 3 minutes, enfin l'extension finale eut lieu à 71°C et a duré 5 minutes.

Tous les produits de la PCR ont migré sur des gels d'agarose de 2% et observés sous une lumière à rayons ultraviolets. Les résultats du génotypage ont été considérés valides seulement après leur réplique par deux expérimentations indépendantes, chacune cotée à l'aveugle par deux investigateurs indépendants.

### **3.5. Méthodes statistiques**

Les analyses descriptives ont été réalisées en utilisant des tests de fréquences simples et des tests de Chi carré. Les analyses de variance sur mesures répétées (modèle linéaire général) ont permis d'évaluer l'effet principal de la dose (variation des scores S-IN, S-HY/IM et S-ADHD selon la dose utilisée, 4 niveaux, facteur intra-sujet) mais aussi d'étudier les variations inter-évaluateurs (2 niveaux, facteur intra-sujet), soit les différences entre l'évaluation effectuée par les enseignants et celle effectuée par les parents. Les analyses principales ont été réalisées pour estimer l'influence de chacun des génotypes 5-HTT, DRD4 et DAT1 sur le profil de dose-réponse. L'effet principal de chaque génotype de même que l'effet des variables cliniques, démographiques et socio-environnementales (2 niveaux, facteur inter-sujet) et leurs interactions avec la dose ont été estimés. Un effet principal révélait la présence de différence de niveaux des scores SWAN-F entre les 2 groupes comparés alors que l'interaction d'un facteur avec la dose révélait une différence au niveau de la pente de réponse (l'effet de dose) entre les groupes comparés.

Finalement, l'impact de certains facteurs sélectionnés (génétiques, cliniques, démographiques et socio-environnementaux) modifiant potentiellement la relation entre la réponse au traitement et les génotypes des individus a été exploré. Pour chacune de ces analyses, la dose était considérée comme le facteur intra-sujet alors que le génotype et la variable ciblée étaient des facteurs inter-sujets. Les interactions entre la dose, le génotype et la variable ciblée de même que les interactions entre le génotype et la variable ont été spécifiquement explorées. Pour bien comprendre ces interactions potentielles, l'impact du génotype a été évalué séparément dans chaque classe de la variable. Les analyses ont été réalisées en utilisant la correction de Bonferroni pour les tests multiples. Pour vérifier la validité des résultats, les analyses finales ont été réalisées en excluant les sujets ayant des profils de réponse atypiques. Les profils ont été considérés comme atypiques s'ils s'écartaient de plus de 2 écart-types du score S-ADHD moyen pour au moins une des 4 doses.

## 4. Résultats

### *Sujets et compliance au protocole*

Le recrutement et le déroulement de l'étude ont eu lieu de Janvier 2003 à Septembre 2004. Parmi les 83 familles éligibles, 54 (65,1 %) ont accepté de participer mais deux enfants n'ont pas terminé le programme. Un enfant a abandonné en cours d'étude pour des raisons personnelles et un autre a été retiré pour cause de comportements extrêmes pendant la phase de pré-test. La population consistait donc en 52 enfants qui ont terminé l'étude et parmi ceux-ci la compliance au traitement était excellente. En effet, 96,8 % de toutes les doses ont été utilisées.

L'âge moyen des enfants était de 8,33 années (écart-type = 1,36) et plus de la moitié des enfants était âgée de 7 (28 %) et 8 (27 %) ans. Parmi les participants, 44 (85 %) étaient des garçons, 38 (73 %) pesaient plus de 25 kg et 30 (58 %) étaient traités par MPH avant l'étude (doses utilisées de 10 à 40 mg/jour, dose moyenne de 20 mg/jour). D'après l'évaluation du DISC4.0, 26 enfants (51 %) présentaient un TDA/H de sous-type mixte, 19 (36 %) de sous-type inattentif et 7 (13 %) de sous-type hyperactif/impulsif. Le QI moyen des enfants était de 99,5 (écart-type = 13,1). Vingt quatre enfants (46 %) présentaient des ODD, 12 (23 %) des CD et 19 (37 %) avaient au moins un de ces troubles anxieux du DSM-IV: anxiété de séparation, phobie sociale, agoraphobie, trouble de panique et trouble anxieux généralisé. Le score moyen de SWAN-F basal (avant l'étude et sans médicament) était de -1,54 (écart-type = 0,72) pour l'inattention (S-IN) et de -1,05 (écart-type = 0,83) pour l'hyperactivité/impulsivité (S-HY/IM).

La distribution des différents génotypes est représentée au tableau IV, page 42. Pour assurer un nombre suffisant d'enfants dans chacune des classes, les enfants avec 0 et 1 copie de l'allèle 5-HTT-L ont été regroupés ensemble, correspondant au groupe à faible susceptibilité génétique et ont été comparés avec ceux portant 2 allèles 5-HTT-L, considérés comme à haute susceptibilité pour cet allèle.

Pour le génotype de DRD4, les non porteurs de l'allèle DRD4-7R (groupe à faible susceptibilité) ont été comparés avec ceux qui portent 1 et 2 copies de l'allèle DRD4-7R (groupe à susceptibilité élevée). Les enfants avec 0 et 1 allèle DAT1-10R ont été regroupés ensemble (groupe à faible susceptibilité) et comparés avec ceux porteurs de 2 copies de l'allèle DAT1-10R (groupe à susceptibilité élevée). Les zones grises du tableau indiquent les génotypes regroupés ensemble lors des analyses.

| Polymorphismes | Génotypes       |             |          |
|----------------|-----------------|-------------|----------|
|                | S/S             | S/L         | L/L      |
| 5-HTT          | 8 (15%)         | 30 (58%)    | 14 (27%) |
| DRD4           | Non 7R/Non 7R   | 7R/Non 7R   | 7R/7R    |
|                | 35 (67%)        | 16 (31%)    | 1 (2%)   |
| DAT1           | Non 10R/Non 10R | 10R/Non 10R | 10R/10R  |
|                | 4 (8%)          | 20 (38%)    | 28 (54%) |

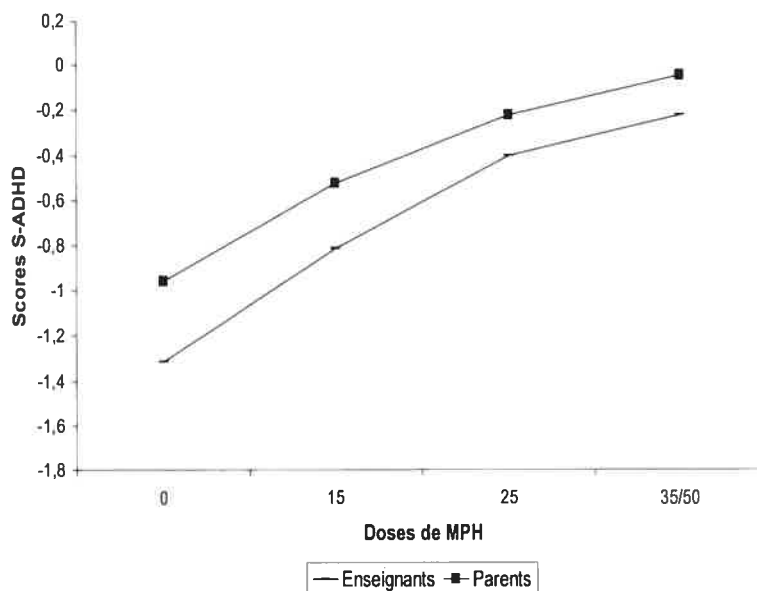
**Tableau IV. Répartition des allèles dans la population (n=52)**

Pour chaque classe de chacun des génotypes, aucune différence n'a été observée concernant l'âge des enfants ( $< / \geq 8$  ans), le sexe, le QI ( $< / \geq 100$ ), la structure de la famille (bi-parentale/mono-parentale ou reconstituée), le revenu familial ( $< / \geq 55000$  dollars canadiens/an) et le niveau de scolarité de la mère et du père ( $\leq / >$  études collégiales). De la même façon, la distribution des enfants était similaire entre les catégories de génotype pour le sous-type de TDA/H, la sévérité des symptômes et la présence de la plupart des co-morbidités considérées. Une association a néanmoins été observée entre la présence de CD et le génotype DRD4. En effet, les enfants avec un et 2 allèles DRD4-7R ont présenté plus fréquemment des CD associés au TDA/H (Chi-carré=8,18;  $p=0,011$ ).

#### *Réponse au traitement*

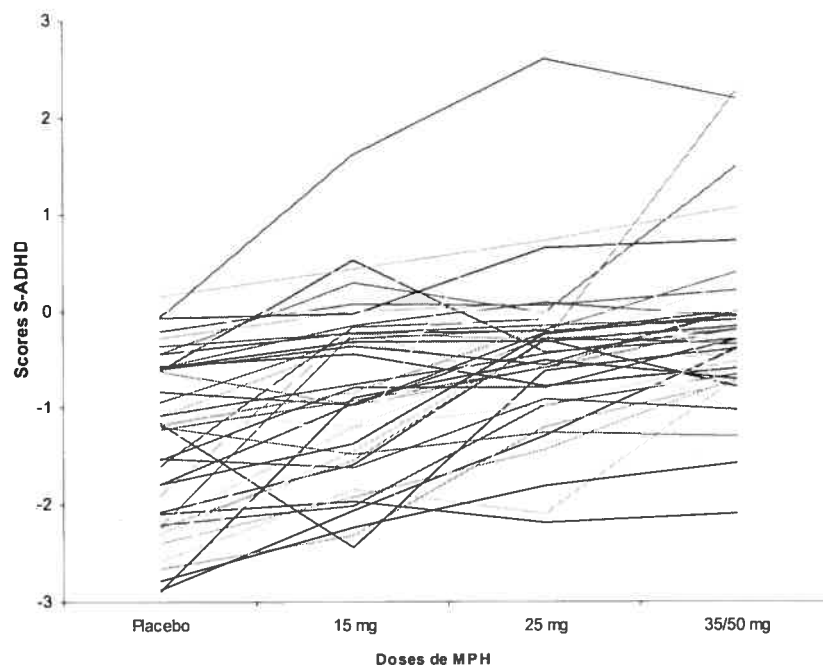
Les scores obtenus selon l'évaluation des enseignants pour l'échelle globale de TDA/H (S-ADHD) du SWAN-F augmentaient significativement en fonction de la dose de MPH, de 0 à 35 ou 50 mg ( $F=46,15$ ;  $p<0,0001$ ). Cet effet principal de la dose était similaire pour les scores S-IN et S-HY/IM (S-IN:  $F=41,63$ ;  $p<0,0001$  et S-HY/IM:  $F=40,61$ ;  $p<0,0001$ ).

L'évaluation des enseignants était significativement plus sévère comparée à celle des parents (S-ADHD:  $F=22,34$ ;  $p<0,001$ ) même si les profils de réponse obtenus étaient similaires (figure 7, page 43). Pour simplifier la présentation, seuls les résultats de l'évaluation des enseignants sont présentés.



**Figure 7. Profils de dose-réponse obtenus selon les 2 évaluateurs (n=52)**

La figure 8, page 44 présente la variabilité des profils de réponse obtenus pour la population des 52 enfants au cours de l'essai.



**Figure 8. Variabilité des profils obtenus (n=52)**

Le tableau V, page 45, présente l'influence des variables cliniques, démographiques et socio-environnementales étudiées sur le profil de réponse au traitement par MPH (scores S-ADHD). Ces résultats ont été obtenus avec le modèle linéaire général qui a tenu compte des multiples tests effectués en appliquant la correction de Bonferroni.



| Variables étudiées (classes comparées)                | Effet principal de la variable (test inter-sujet)<br>F (P-value) | Interaction dose x variable (test intra-sujet)<br>F (P-value) |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Sexe (filles/garçons)                                 | 0,95 (0,33)                                                      | 3,31 (0,028)                                                  |
| Age ( $< / \geq 8$ ans)                               | 0,03 (0,87)                                                      | 3,28 (0,030)                                                  |
| Poids ( $< / \geq 25$ kg)                             | 1,95 (0,17)                                                      | 3,65 (0,019)                                                  |
| QI ( $< / \geq 100$ )                                 | 1,57 (0,22)                                                      | 0,17 (0,89)                                                   |
| Composition de la famille (bi./mono. ou rec.)         | 0,70 (0,41)                                                      | 0,43 (0,69)                                                   |
| Revenu familial ( $< / \geq 55000$ \$CAN/an)          | 0,79 (0,38)                                                      | 3,48 (0,018)                                                  |
| Scolarité de la mère ( $\leq / >$ études collégiales) | 1,55 (0,22)                                                      | 1,04 (0,37)                                                   |
| Scolarité du père ( $\leq / >$ études collégiales)    | 0,0005 (0,98)                                                    | 0,37 (0,74)                                                   |
| Sous-type de TDA/H (I./H-I.+ mixte)                   | 0,53 (0,47)                                                      | 4,33 (0,0058)                                                 |
| Présence de troubles anxieux (non/oui)                | 2,19 (0,15)                                                      | 1,82 (0,16)                                                   |
| Présence de ODD (non/oui)                             | 0,07 (0,79)                                                      | 4,64 (0,0039)                                                 |
| Présence de CD (non/oui)                              | 2,04 (0,16)                                                      | 4,46 (0,0082)                                                 |
| Histoire familiale de TDA/H (non/oui)                 | 0,001 (0,98)                                                     | 0,89 (0,44)                                                   |
| Patients traits par MPH avant l'étude (non/oui)       | 1,66 (0,20)                                                      | 1,62 (0,20)                                                   |
| Symptômes d'inattention de base ( $\leq / > -0,8$ )   | 0,005 (0,95)                                                     | 3,46 (0,02)                                                   |
| Symptômes d'HYP/IM de base ( $\leq / > -0,8$ )        | 2,13 (0,15)                                                      | 1,20 (0,31)                                                   |

Tableau V. Relation entre les facteurs cliniques, démographiques et socio-environnementaux et le profil de réponse (n=52)

bi.=famille bi-parentale; mono.=mono-parentale; rec.=reconstituée; CAN\$/an=dollars canadiens par an; TDA/H=Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité; I.=sous-type inattentif; H-I.=hyperactif/impulsif ou mixte; MPH = méthylphénidate; test intra-sujet désigne les variations de pente de la courbe dose-réponse et test inter-sujet désigne les différences de niveaux de sévérité

Aucune des variables ciblées n'a présenté d'effet propre (test inter-sujet; tableau V, page 45), reflétant l'absence de différence dans la sévérité des scores du SWAN-F entre les groupes comparés. Néanmoins, plusieurs variables ont présenté des interactions significatives avec la dose de MPH (test intra-sujet; tableau V, page 45), reflétant des variations de la pente de dose-réponse entre les différents groupes comparés. Les garçons, les sujets plus jeunes, les sujets de poids plus faibles et les individus provenant de familles à revenus élevés ont présenté des pentes de réponse plus fortes suggérant une plus forte augmentation de la réponse au traitement comparés respectivement aux filles, aux sujets plus âgés, aux enfants de poids supérieur et aux enfants issus de familles à revenus plus modestes. De plus, les enfants présentant des ODD et CD associés au TDA/H, des symptômes de base d'inattention moins sévères, et ceux avec un TDA/H de sous-type mixte (figure 9, page 46) ont révélé aussi des courbe dose-réponse avec une pente plus importante reflétant une augmentation supérieure de la réponse au MPH comparés respectivement aux enfants sans ODD/CD, aux enfants avec symptômes d'inattention de base plus sévères et aux enfants de sous-type inattentif. Les résultats étaient similaires en considérant les scores S-IN et S-HY/IM.

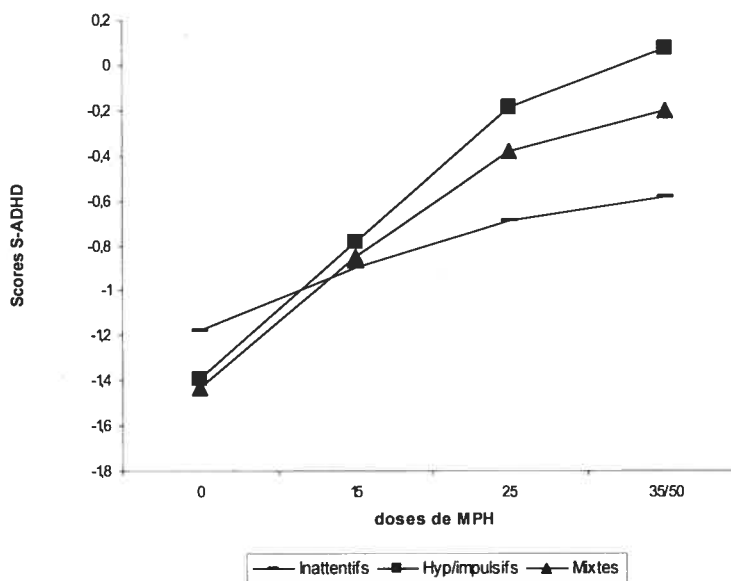
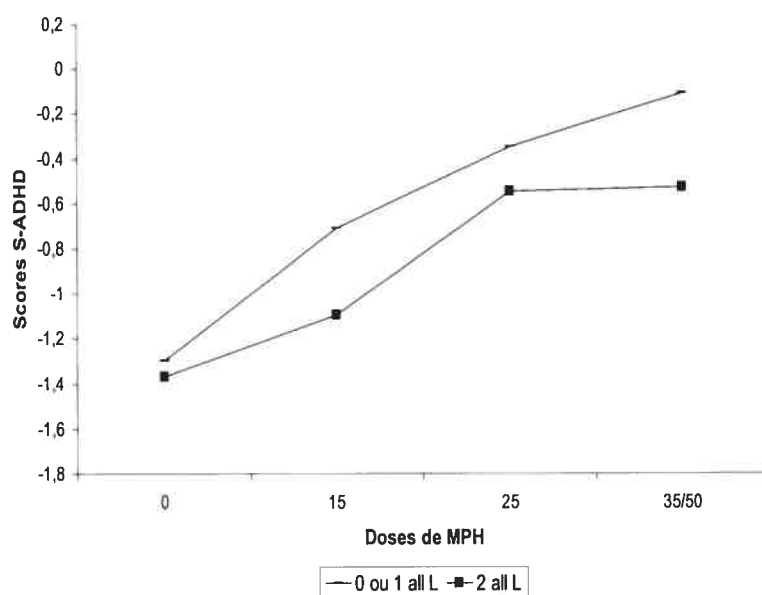


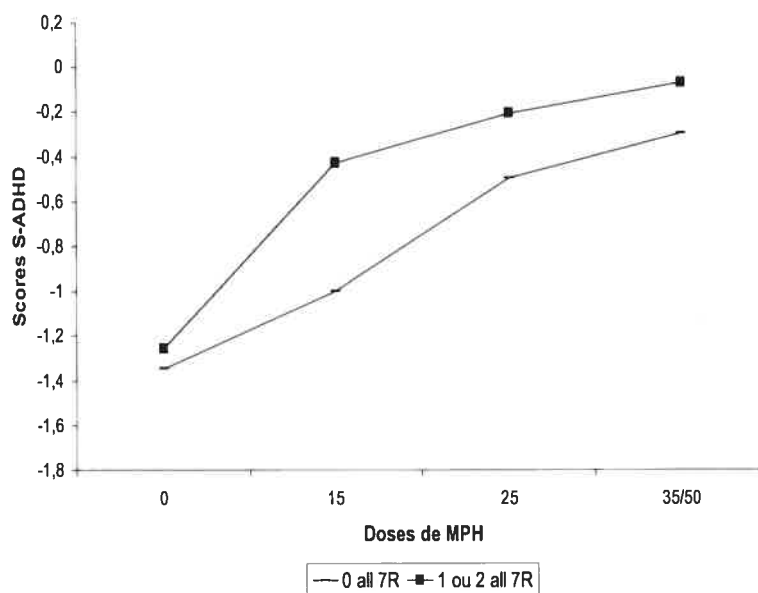
Figure 9. Profils de dose-réponse selon le sous-type de TDA/H (n=52)

*Impact des génotypes 5-HTT, DAT1 et DRD4*

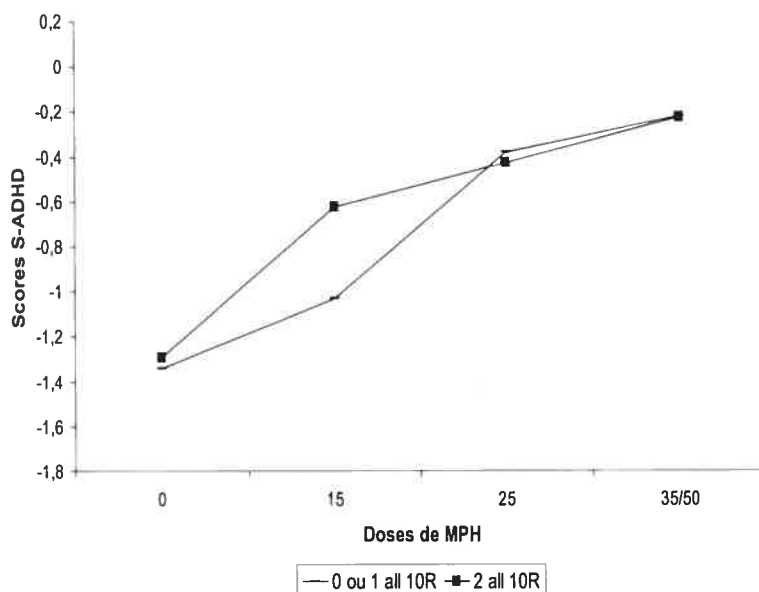
Les figures 10, 11 et 12 (pages 47 et 48) présentent les profils de dose-réponse respectivement pour les enfants avec ou sans 2 copies de l'allèle 5-HTT-L, avec ou sans l'allèle DRD4-7R et avec ou sans 2 allèles DAT1-10R.



**Figure 10. Profils de dose-réponse selon le génotype de 5-HTT (n=52)**



**Figure 11. Profils de dose-réponse selon le génotype de DRD4 (n=52)**



**Figure 12. Profils de dose-réponse selon le génotype de DAT1 (n=52)**

Les analyses n'ont révélé aucun effet principal pour le génotype 5-HTT (test inter-sujet:  $F=1,59$ ;  $p=0,21$ ) c'est à dire qu'il n'existe pas de différence de niveaux de sévérité général des symptômes entre les différents génotypes. Aucune interaction du génotype avec la dose (test intra-sujet:  $F=1,01$ ;  $p=0,38$ ) pour le score S-ADHD de même que pour les sous-échelles S-IN et S-HY/IM n'a été détectée ce qui signifie que les pentes des courbe dose-réponse étaient similaires entre les différents génotypes. Même si non significatif, l'effet de dose (pente) était tout de même plus faible pour les enfants avec (S-ADHD:  $F=7,18$ ;  $p=0,01$ ) que sans le génotype 5-HTT-L/L (S-ADHD:  $F=42,08$ ;  $p<0,001$ ) et les enfants porteurs de 2 allèles 5-HTT-L ont des scores toujours plus sévères comparés aux autres (figure 10, page 47).

Aucun effet propre du génotype DRD4 (test inter-sujet:  $F=2,13$ ;  $p=0,15$ ) n'a été décelé lors de l'analyse pour les 3 sous-échelles du SWAN-F et aucune interaction entre la dose et le gène codant pour DRD4 (test intra-sujet:  $F=1,78$ ;  $p=0,17$ ) n'a été observée. Cependant, même si aucune association significative n'était présente, les porteurs d'aucun allèle DRD4-7R ont présenté des scores de SWAN-F plus sévères sous toutes les doses de MPH comparés aux porteurs d'au moins un allèle DRD4-7R (figure 11, page 47).

L'analyse n'a révélé aucun effet propre de DAT1 (test inter-sujet:  $F=0,28$ ;  $p=0,60$ ) sur le profil de réponse ni d'interaction entre la dose et le génotype de DAT1 (test intra-sujet:  $F=2,11$ ;  $p=0,12$ ; figure 12, page 48).

#### *Interactions gènes/facteurs socio-environnementaux*

Plusieurs interactions significatives entre le génotype 5-HTT et certaines variables étudiées (test inter-sujet, tableau VI, page 49) ainsi que des interactions entre la dose, 5-HTT et certaines variables ont été observées (test intra-sujet, tableau VI, page 49).

| Facteurs avec interactions significatives<br>avec 5-HTT (classes comparées) | 5-HTT x variable<br>(test inter-sujet) |            | Dose x 5-HTT x variable<br>(test intra-sujet) |            |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------|-----------------------------------------------|------------|
|                                                                             | F                                      | (valeur-P) | F                                             | (valeur-P) |
| Scolarité de la mère ( $\leq$ / $>$ études collégiales)                     | 4,47                                   | (0,040)    | 0,24                                          | (0,83)     |
| Scolarité du père ( $\leq$ / $>$ études collégiales)                        | 5,86                                   | (0,020)    | 0,63                                          | (0,57)     |
| Revenu familial ( $<$ / $\geq$ 55000 CAN\$/an)                              | 0,43                                   | (0,52)     | 2,76                                          | (0,048)    |
| DRD4 (0 / 1 ou 2 allèles 7R)                                                | 1,00                                   | (0,32)     | 2,99                                          | (0,046)    |
| DAT1 (0 ou 1 / 2 allèles 10R)                                               | 3,96                                   | (0,052)    | 1,00                                          | (0,38)     |
| Patients déjà traités par MPH avant l'étude<br>(non/oui)                    | 4,49                                   | (0,039)    | 0,71                                          | (0,52)     |

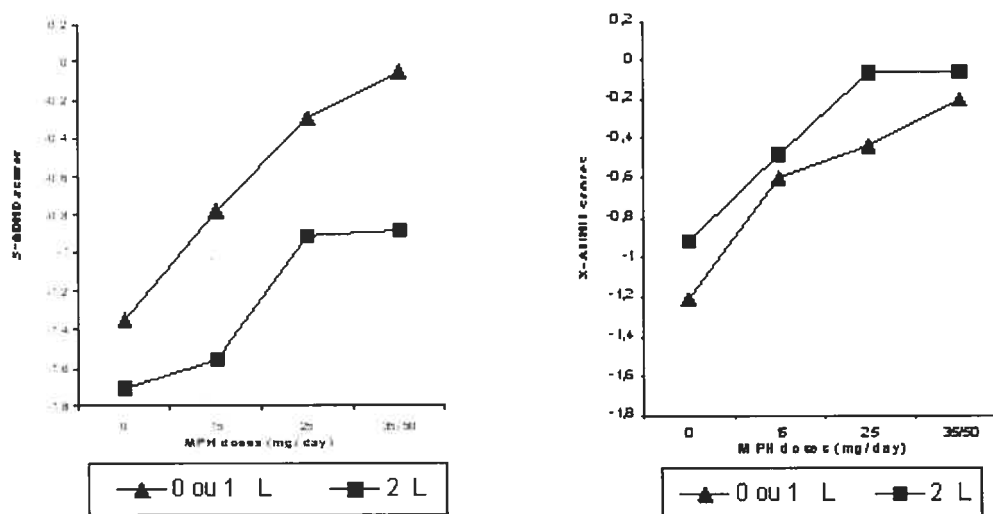
**Tableau VI. Interactions significatives entre le génotype 5-HTT, certains facteurs cliniques, démographiques ou socio-environnementaux et le profil de réponse évalué par les enseignants selon les scores S-ADHD (n=52).**

Les autres interactions étaient toutes non significatives ( $P\text{-value}>0,05$ ).

MPH = méthylphénidate; CAN\$/an = Dollars canadiens par an.

L'interaction significative entre les niveaux de scolarité des parents et le génotype 5-HTT (tableau VI, page 49) suggère que l'influence du génotype 5-HTT sur la sévérité des symptômes pourrait être différente selon le niveau d'éducation parental. Pour les scores S-ADHD, un effet principal significatif de 5-HTT a été observé chez les enfants dont la mère ( $n=29$ ;  $F=4,71$ ;  $p=0,04$ ; figure 13A, page 50) ou le père ( $n=35$ ;  $F=4,61$ ;  $p=0,04$ ) sont plus faiblement scolarisés alors qu'aucun effet n'a été observé chez les enfants dont les parents ont un niveau de scolarité plus élevé (figure 13B, page 50). Parmi les enfants dont les parents avaient une plus faible éducation, les porteurs de 2 allèles 5-HTT-L ont présenté des symptômes toujours plus sévères.

Le même profil a été obtenu avec les sous-échelles S-IN et S-HY/IM. Au total, 26 des 52 enfants avaient leurs 2 parents peu scolarisés selon la classification utilisée.



**Figure 13. Impact du génotype 5-HTT selon le niveau de scolarité maternel**

**A. Niveau de scolarité maternelle faible (n=29)**

**B. Niveau de scolarité maternelle élevée (n=23)**

Une interaction entre la dose, le génotype 5-HTT et le revenu familial a été observée (test intra-sujet; tableau VI, page 49). Dans le sous-groupe d'enfants ayant un revenu familial plus faible, les porteurs de 2 allèles 5-HTT-L ont eu tendance à présenter une pente de dose-réponse plus faible avec le score S-ADHD ( $n=21$ ;  $F=2,43$ ;  $p=0,07$ ; figure 14A, page 51) comparés aux porteurs d'aucun ou un allèle 5-HTT-L. La différence entre les pentes est devenue significative avec le score S-IN ( $F=3,08$ ;  $p=0,03$ ) mais pas avec celui de S-HY/IM. Par contre, aucun effet n'a été observé chez les enfants avec un revenu familial élevé quelque soit la sous-échelle considérée (figure 14B, page 51).

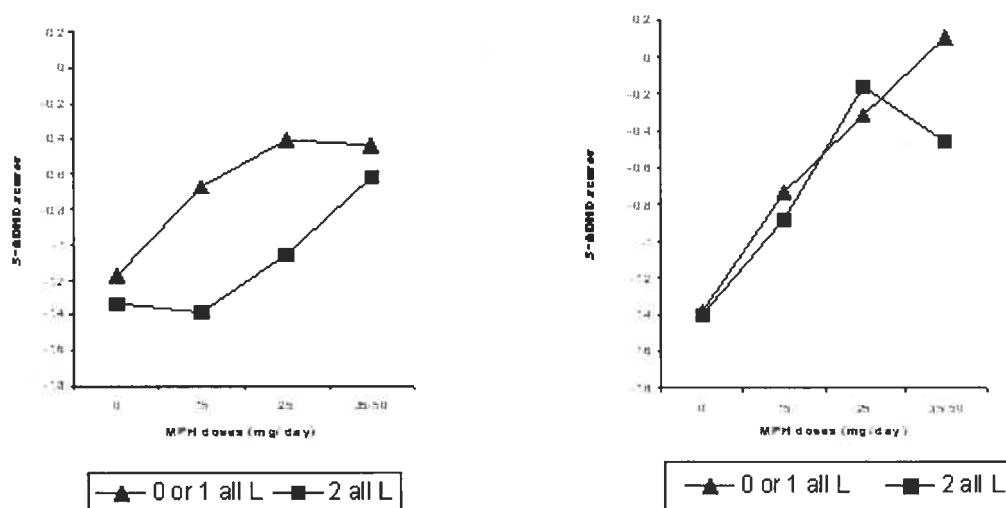


Figure 14. Impact du génotype 5-HTT selon le revenu familial

A. Revenu familial faible (n=21)

B. Revenu familial élevé (n=31)

### *Interactions gènes/gènes*

Une interaction entre la dose, 5-HTT et DRD4 (test intra-sujet; tableau VI, page 49) a été observée. Dans le sous-groupe d'enfants avec un ou 2 DRD4-7R, les porteurs de 2 allèles 5-HTT-L ont présenté une pente de la courbe dose-réponse plus faible comparés aux porteurs d'aucun ou 1 allèle 5-HTT-L pour les scores S-ADHD ( $n=17$ ;  $F=2,96$ ;  $p=0,04$ ; figure 15B, page 52) et S-IN ( $F=3,71$ ;  $p=0,02$ ). Par contre, chez les enfants sans aucun allèle DRD4-7R, aucune interaction n'a été observée (figure 15A, page 52).

Une tendance d'interaction a aussi été décelée entre les génotypes 5-HTT et DAT1 (test inter-sujet, tableau VI, page 49). Parmi les enfants avec 2 allèles DAT1-10R, les porteurs de 2 copies du 5-HTT-L ont présenté des scores S-ADHD ( $n=28$ ;  $F=4,78$ ;  $p=0,04$ ) et S-IN ( $F=5,19$ ;  $p=0,03$ ) toujours plus sévères comparés aux porteurs d'aucun ou d'un allèle 5-HTT-L.

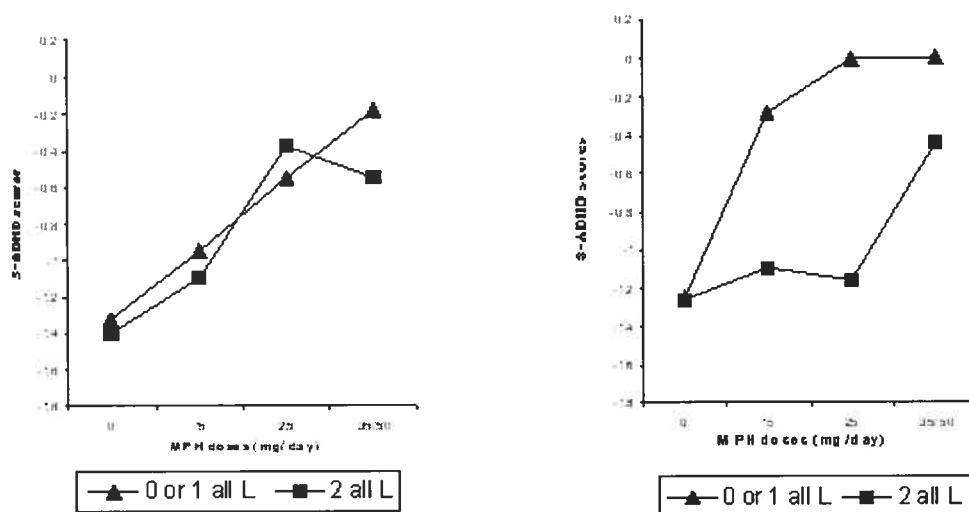


Figure 15. Impact du génotype 5-HTT selon le génotype DRD4

A. Sans allèle DRD4-7R (n=35)

B. Avec 1 ou 2 allèles DRD4-7R (n=17)

### *Interactions gènes/facteurs cliniques*

Une dernière interaction a été observée entre la dose, le génotype 5-HTT et le fait d'avoir déjà reçu un traitement par MPH (test intra-sujet; tableau VI, page 49). Dans le sous-groupe d'enfants jamais traités par MPH, les porteurs de 2 allèles 5-HTT-L ont obtenu des scores plus sévères pour les sous-échelles S-ADHD (test inter-sujet;  $n=22$ ;  $F=4,58$ ;  $p=0,05$ ,) et S-IN ( $F=5,02$ ;  $p=0,04$ ) alors qu'aucun effet n'a été observé chez les enfants déjà traités par MPH avant l'étude.

### *Vérification des résultats*

Comme notre échantillon était de taille faible, nous avons vérifié si le faible nombre d'individus dans les strates pouvait expliquer les résultats obtenus. Les analyses exploratoires ont été effectuées en excluant les 5 enfants avec des profils de réponse atypiques (scores S-ADHD s'écartant de plus de 2 écart-types de la moyenne pour au moins une des doses). Les résultats observés étaient alors similaires à ceux rapportés ici. Il semble donc très peu probable que les résultats observés soient expliqués par la présence de profils de réponse inhabituels chez certains enfants.



## 5. Discussion générale

Selon les connaissances actuelles, le développement du TDA/H résulterait d'interactions complexes entre facteurs génétiques et environnementaux. En plus de l'impact de l'environnement social de l'enfant, plusieurs gènes ayant chacun un faible impact sur la variabilité du trouble sont probablement en cause. Le TDA/H affecte un nombre important d'enfants et a des conséquences importantes chez les individus atteints. Il est, entre autres, à l'origine de nombreux problèmes d'apprentissage scolaire et d'intégration sociale. Les enfants atteints ont donc besoin d'un traitement adéquat répondant à leurs besoins. Ce traitement peut se faire via plusieurs approches, mais la plus largement employée est encore le traitement pharmacologique et la médication la plus fréquemment utilisée est le méthylphénidate. Le mécanisme d'action de ce psychostimulant n'est pas parfaitement défini. Par contre, il est reconnu qu'il agit directement sur le système dopaminergique, et également sur les systèmes sérotoninergique et noradrénergique.

Selon les résultats rapportés par le Comité de Revue de l'Utilisation des Médicaments, les taux de prescription de méthylphénidate augmenterait de 4 à 6 % par année. Cette augmentation semble être reliée principalement à une meilleure connaissance du trouble et à l'utilisation d'outils diagnostiques plus appropriés mais aussi à l'augmentation du nombre d'adolescents et d'adultes qui utilisent le MPH pour contrôler leurs symptômes de TDA/H. Indépendamment des débats en cours sur la justification de cette ouverture vers une plus grande médication, il reste que le médicament devrait être donné de façon appropriée aux enfants qui en ont besoin et qui y répondent adéquatement. En effet, environ 30% des enfants traités ne répondent pas au méthylphénidate et les facteurs associés à une bonne ou une mauvaise réponse, ou encore à la variation de la réponse dans le temps, ne sont pas encore bien compris. Il est particulièrement important d'identifier ces caractéristiques individuelles pour permettre de mieux cibler la dose efficace de médicament ainsi que les enfants pour lesquels le traitement est justifié.

Dans ce contexte, l'hypothèse générale de recherche formulée pour ce projet était que les variations de la réponse au traitement par MPH chez les enfants présentant un TDA/H, pouvaient être associées à l'influence des caractéristiques génétiques des individus et modulées par leur environnement social ou encore par le profil d'expression clinique des troubles psychiatriques.

L'objectif de l'étude était de déterminer s'il existait une association entre la présence de certains allèles des gènes 5-HTT, DRD4 et DAT1 et les variations de profil de réponse au traitement. L'autre objectif de l'étude était de déterminer s'il existait des associations particulières entre ces facteurs génétiques et certaines caractéristiques cliniques, démographiques et socio-environnementales des enfants et d'en évaluer les impacts.

Selon les résultats obtenus, il n'existait pas d'association entre la présence des allèles de susceptibilité des gènes 5-HTT, DAT1 et DRD4 et le profil de réponse au traitement. Cependant, certaines variables peuvent influencer la pente de la courbe de dose-réponse. Comparativement à leur groupes de référence respectifs, les garçons, les enfants de moins de 8 ans, ceux de poids inférieur à 25 kg, ceux issus de familles à revenu plus élevé, ceux de sous-type hyperactif/impulsif et mixte, ceux présentant des troubles d'opposition et de conduite et ceux présentant moins de problèmes d'inattention ont répondu plus favorablement au traitement pharmacologique.

Par contre, il n'y avait pas d'association entre les marqueurs considérés et la plupart des variables cliniques, démographiques et socio-environnementales étudiées. Une seule association a été détectée entre la présence de l'allèle de susceptibilité DRD4-7R et la présence de trouble de conduite associée au TDA/H. Enfin, seul l'impact du gène 5-HTT sur la réponse au traitement semble être modulée par certaines variables génétiques, cliniques et socio-environnementales. Ainsi, des interactions entre la présence de l'allèle 5-HTT-L et le niveau de scolarité des parents ou le revenu familial, entre l'allèle 5-HTT-L et l'allèle DRD4-7R et entre l'allèle 5-HTT-L et le fait d'avoir été traité auparavant par MPH, ont été observées.

Comme les analyses n'ont pas révélé la présence d'association entre les marqueurs génétiques et les variations de profil de réponse, il est possible que cette association soit inexistante ou bien qu'elle n'ait pas pu être révélée pour différentes raisons. D'après la littérature, certains facteurs génétiques auraient bien un impact sur le niveau de réponse au MPH, mais comme le TDA/H est un trouble complexe impliquant plusieurs gènes différents ayant chacun un faible effet, on s'attend difficilement à percevoir un effet propre des génotypes sur le niveau de réponse. D'ailleurs les résultats des études antérieures de pharmacogénétique sont discordants quant au sens des associations des gènes sur la réponse. D'autre part, il est possible que cette relation entre gènes et réponse ne soit présente qu'au sein de certaines populations présentant des profils cliniques ou des caractéristiques génétiques particulières. D'ailleurs, étant donné la taille limitée de l'échantillon nous avons regroupé ensemble les porteurs d'aucun et d'un allèle ou d'un et de 2 allèles selon les marqueurs considérés alors que la comparaison distincte des porteurs de 0, 1 et 2 allèles auraient peut être permis de révéler plus aisément la présence d'une quelconque association. Enfin, un échantillon de plus grande taille permettrait sans doute de révéler des associations possiblement dissimulées dans un petit échantillon, ou au moins exclure des associations de façon définitive.

Le fait que certaines variables cliniques, démographiques et socio-économiques puissent avoir une influence à elles seules sur le niveau de réponse concorde généralement avec les données de la littérature. Néanmoins, il est toujours possible que ces associations soient particulières à notre échantillon et expliquées par le faible nombre de sujets dans certaines classes de comparaison. L'existence d'une association entre la présence de l'allèle de susceptibilité DRD4-7R et la présence de trouble de conduite révèle un lien intéressant entre les caractéristiques génétiques et le profil clinique des individus qui va dans le sens d'une plus grande sévérité des symptômes chez les porteurs de l'allèle DRD4-7R. Cette association entre le génotype de DRD4 et la sévérité des symptômes a déjà été rapportée lors d'études antérieures mais pourrait, encore une fois, n'être due qu'à une répartition particulière des individus dans notre échantillon, il serait donc intéressant de tester cette association sur de plus grandes populations.

La présence de l'allèle 5-HTT-L a déjà été associée avec le TDA/H dans plusieurs études et pourrait être associée à des symptômes de TDA/H plus sévères. Il semblerait que les individus souffrant de TDA/H, présenteraient des niveaux sanguins de sérotonine (5-HT) plus faibles comparés à des témoins. Des niveaux sanguins de 5-HT plus faibles pourraient aussi être associés à des symptômes de TDA/H plus sévères. En outre, les études in vitro ont montré que le variant 5-HTT-L avait un impact sur la densité et l'activité du 5-HTT ce qui pourraient engendrer une baisse des niveaux de 5-HT circulatoire. D'un autre côté, il a été suggéré que des environnements stressants pourraient altérer la fonction sérotoninergique, et les individus à faible statut socio-économique seraient plus à risque de vivre dans des conditions de vie stressante. En plus de son action sur le système de la DA, l'activité thérapeutique du MPH pourrait être dépendante d'une neurotransmission sérotoninergique adéquate. Ces résultats suggèrent donc que la présence combinée du génotype 5-HTT-L/L avec un environnement stressant pourrait diminuer le niveau de réponse au MPH.

DAT1 et DRD4 sont des cibles impliquées dans l'efficacité de la neurotransmission dopaminergique et pourraient donc être associés avec le niveau de réponse au MPH. L'action pharmacodynamique du MPH dépendrait probablement d'un équilibre entre les systèmes sérotoninergique et dopaminergique. La présence combinée des génotypes DRD4-7R et 5-HTT-L ayant respectivement un impact sur les niveaux de 5-HT et de DA, pourrait donc affecter le niveau de réponse au traitement. Cette interaction a d'ailleurs déjà été rapportée par Seeger en 2001.

Des études ont rapporté que des individus souffrant de TDA/H présentaient une densité de DAT1 plus élevée comparés aux témoins et que l'administration de MPH pouvait réduire cette densité à des niveaux proches de la normale. Étant donné que l'efficacité du MPH a été corrélée avec le taux d'inhibition de DAT1, des patients n'ayant jamais été traités auparavant par MPH, pourraient avoir besoin de plus fortes doses de MPH pour améliorer leurs symptômes.

Comme la balance entre les systèmes sérotoninergique et dopaminergique pourrait avoir un impact sur l'efficacité du MPH, la présence de l'allèle 5-HTT-L associée avec une densité supérieure de DAT1 pourrait affecter le niveau de réponse au MPH.

Les gènes candidats ciblés dans le cadre de ce projet ont été sélectionnés en raison de leurs associations plausibles avec le développement du TDA/H et du fait qu'ils codent pour des récepteurs ou transporteurs reliés, directement ou indirectement, au mode d'action du MPH. La sélection des variables cliniques, démographiques et reliées à l'environnement psychosocial, s'est pour sa part, basée sur leurs impacts possibles sur le profil de réponse au traitement ou encore sur leurs rôles potentiels comme facteurs modifiants ou confondants de la relation entre les gènes candidats ciblés et le profil de réponse. La population d'enfants sélectionnée n'est pas représentative de la population générale d'enfants présentant un TDA/H. Par choix, les critères d'inclusion/exclusion visaient la sélection d'une population dont les caractéristiques étaient relativement homogènes du point de vue clinique et génétique. Les familles ont été référées par des cliniciens et la plupart des familles ayant accepté de participer étaient celles dont les enfants étaient déjà traités auparavant par MPH et qui désiraient une évaluation de leur médication. Le niveau de réponse est donc probablement supérieur à ce qui est généralement rapporté dans la littérature. Dans le but de minimiser l'hétérogénéité génétique, nous avons choisi de restreindre l'inclusion dans l'étude aux individus d'origine canadienne française depuis trois générations au moins.

Nous avons choisi d'utiliser un devis de recherche basé sur la comparaison des profils de dose-réponse au lieu de la classification des sujets en répondants/non répondants, utilisée le plus souvent et beaucoup plus facile à réaliser d'un point de vue logistique. Ce choix est basé sur le fait que cette méthode utilisant les courbes de dose-réponse permet une définition beaucoup plus précise de la réponse au traitement et accroît grandement la puissance des analyses. Les sujets répondants et non répondants peuvent provenir de sous-groupes de la population ayant des profils génétiques spécifiques ou encore présenter des niveaux différents de sévérité de leurs symptômes.

De plus en plus de publications utilisent cette méthode de courbe dose-réponse pour évaluer les variations de réponse au traitement.

Le protocole thérapeutique adopté dans la présente étude, a permis de comparer chacun des individus à eux même à l'aide de mesures répétées, permettant de limiter les variations interindividuelles et d'augmenter le pouvoir statistique des analyses. La fiabilité des outils utilisés pour évaluer la réponse au traitement est assurée étant donné que le profil de réponse général de la population correspondait parfaitement avec le profil attendu soit une amélioration des symptômes du TDA/H proportionnelle à l'augmentation des doses du médicament.

L'utilisation de deux évaluateurs distincts capables d'évaluer le comportement des enfants dans 2 contextes distincts, durant toute la journée et le fait que les profils et les résultats des analyses étaient identiques selon l'évaluateur considéré assure la validité des résultats. Les enseignants, tel que rapporté dans la littérature, sont des évaluateurs appropriés du comportement des enfants par comparaison directe avec celui des autres enfants de la classe, dans une période où l'efficacité du médicament est optimale, expliquant notre choix de présenter les résultats basés sur l'évaluation des enseignants. D'autre part, le fait que les évaluations soient systématiquement réalisées en double aveugle augmente encore la validité des résultats obtenus. Finalement le contrôle des effets secondaires tout au long de l'essai permet d'assurer la sécurité des enfants.

Dans le cadre de cette étape pilote, des raisons financières et des problèmes associés au recrutement des enfants ont obligé l'équipe de recherche à limiter le recrutement à 52 enfants. La taille limitée de l'échantillon constitue le majeur point faible de l'étude même si seulement 2 des 9 précédentes études de pharmacogénétique incluaient plus de 50 enfants atteints de TDA/H. De ce fait, le nombre limité de sujets dans chacune des classes pourrait expliquer certains résultats significatifs obtenus. Pour vérifier cette hypothèse, les enfants présentant un profil de réponse atypique (scores S-ADHD s'écartant de plus de 2 écart-types de la moyenne pour au moins une des doses) ont été retirés de l'analyse.

Comme l'exclusion de ces sujets ne changeait en rien les résultats, il est donc très peu probable que les associations observées soient expliquées par la présence de profils de réponse inhabituels chez certains enfants.

Nos résultats montrent l'utilité de poursuivre les recherches en se basant sur des échantillons de taille supérieure afin de statuer sur l'impact des génotypes 5-HTT, DRD4 et DAT1 sur la réponse au traitement par MPH. Une approche tenant compte des caractéristiques génétiques, cliniques et environnementales semble être nécessaire. D'ailleurs, dans la littérature de plus en plus d'études ont cherché à identifier les interactions potentielles entre facteurs cliniques, environnementaux et génétiques et leur impact sur le développement et la réponse au traitement de différents troubles tels que les troubles anxieux et la dépression.

## 6. Conclusion et directions futures

Cette étude de pharmacogénétique présente plusieurs points forts. L'utilisation d'un protocole thérapeutique randomisé et en double aveugle ainsi que d'outils fiables pour établir le diagnostic de TDA/H et pour évaluer la réponse au traitement ont permis d'assurer la validité des résultats. L'utilisation de courbes dose-réponses a permis d'augmenter la précision et la sensibilité de l'évaluation de la réponse comparativement à une approche où les sujets sont classifiés seulement en répondants/non répondants. L'impact des variables démographiques, cliniques et socio-environnementales a été pris en compte, permettant une approche multidisciplinaire, nécessaire vu l'hétérogénéité du trouble considéré. Enfin, l'étude a été réalisée chez un groupe d'enfants génétiquement homogènes provenant du même bassin de population. Ce dernier point limite la possibilité d'extrapoler les résultats à d'autres populations, mais augmente la validité de l'étude d'un point de vue génétique. Le majeur point faible de notre étude est cependant la taille de l'échantillon, facteur limitant l'interprétation des résultats obtenus.


De nouvelles orientations et recommandations pour les études à venir peuvent être élaborées. Ces études devraient d'abord être réalisées sur une large population pour permettre de statuer sur l'effet des polymorphismes DAT1, DRD4 et 5-HTT sur la réponse au MPH. Elles devraient également être étendues à d'autres gènes potentiellement impliqués dans la pharmacodynamique du MPH. Par exemple, les gènes rattachés au métabolisme de la DA et de la sérotonine : COMT, MAO, D $\beta$ H, ceux impliqués dans le processus de libération des neurotransmetteurs par le neurone : VMAT2 et SNAP25, et enfin ceux impliqués dans le système de la noradrénaline comme le NAT, pourraient être des candidats prometteurs. Les futures recherche devront investiguer les interactions potentielles entre ces différents gènes et améliorer la compréhension de l'impact des interactions gènes/environnement. Ceci, entre autres, pour vérifier l'impact de la défavorisation sociale, du niveau de stress et du 5-HTT sur la réponse au traitement.



Des mesures de cortisol salivaire ont été effectuées dans le cadre du programme RECIH afin d'étudier les variations de réponse physiologique au stress selon, entre autres, la présence de l'allèle à risque 5-HTT-L. L'analyse de ces données est en cours.

Enfin, il semble essentiel de poursuivre la recherche sur les facteurs associés à l'apparition et l'intensité des effets secondaires au MPH afin de déterminer si certains facteurs génétiques peuvent expliquer la variabilité existant entre les enfants traités. Les données ont été recueillies et restent à étudier. En effet, il semble que les enfants ne reçoivent pas toujours la dose de MPH adaptée pour le contrôle adéquat de leurs symptômes, souvent à cause de l'apparition d'effets secondaires limitant l'utilisation de doses supérieures. Il serait donc intéressant d'approfondir ces résultats en mesurant la qualité de vie du patient au cours du traitement et d'étudier l'impact des facteurs génétiques sur les niveaux et le type d'effets secondaires observés. Étant donné que l'environnement social semble interagir avec les facteurs génétiques et influencer le niveau de réponse au traitement, l'utilisation de thérapies alternatives comme le développement des habiletés parentales associées au traitement pharmacologique devrait toujours être envisagée.

Quoiqu'il en soit, il est nécessaire que les futures études de pharmacogénétique soient réalisées sur des populations de taille adéquate et ce, pour différentes populations. Ces études devraient utiliser des outils d'évaluation fiables et des protocoles adéquats et, dans la mesure du possible, tenter d'uniformiser leurs approches car les divergences entre les devis des études expliquent probablement en grande partie les discordances observées dans les résultats. Les devis d'essais cliniques randomisés et contrôlés en double aveugle ainsi que l'évaluation de profils de dose-réponse devraient être favorisés. L'impact de variables cliniques, démographiques et socio-environnementales devrait toujours être pris en compte lors de l'évaluation de la réponse au traitement. Les variations génétiques qui contribuent réellement au TDA/H restent encore inconnues.




Les futures études devraient donc utiliser plusieurs marqueurs différents pour les mêmes gènes afin de révéler plus aisément l'effet faible des gènes ou cibler précisément des variants identifiés comme fonctionnels sur les niveaux d'expression ou sur la fonction du gène.

Si les résultats de la présente étude sont d'un intérêt certain, ils devront toutefois être répliqués sur des populations de plus grande taille. En comprenant mieux l'impact des facteurs modulateurs de la réponse au traitement, une meilleure identification des doses à utiliser, des enfants à traiter ainsi que du type d'intervention, tant médicale que psychosociale à préconiser, pourra être réalisée.



## 7. Bibliographie

- (1) Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C. The worldwide prevalence of ADHD: it is an American condition? *World Psychiatry* 2, 104-113. 2003.
  - (2) Gmitrowicz A, Kucharska A. [Developmental disorders in the fourth edition of the American classification: diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV -- optional book)]. *Psychiatr Pol* 1994; 28(5):509-521.
  - (3) Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998; 351(9100):429-433.
  - (4) Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2000; 105(5):1158-1170.
  - (5) Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(2):147-158.
  - (6) Safer DJ, Malever M. Stimulant treatment in Maryland public schools. *Pediatrics* 2000; 106(3):533-539.
  - (7) Safer DJ, Zito JM, Fine EM. Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics* 1996; 98(6 Pt 1):1084-1088.
  - (8) Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000; 283(8):1025-1030.
  - (9) Romano E, Baillargeon RH, Wu HX, Robaey P, Tremblay RE. Prevalence of methylphenidate use and change over a two-year period: a nationwide study of 2- to 11-year-old Canadian children. *J Pediatr* 2002; 141(1):71-75.
  - (10) Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(4):409-432.
  - (11) Swanson J, Lerner M, March J, Gresham FM. Assessment and intervention for attention-deficit/hyperactivity disorder in the schools. Lessons from the MTA study. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(5):993-1009.
  - (12) Seeman P, Madras BK. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3(5):386-396.
- 

- (13) Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998; 94(1):127-152.
- (14) Swanson JM, Cantwell D, Lerner M, McBurnett K, Hanna G. Effects of stimulant medication on learning in children with ADHD. *J Learn Disabil* 1991; 24(4):219-30, 255.
- (15) Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 2003; 160(11):1909-1918.
- (16) Rohde LA, Roman T, Hutz MH. Attention-deficit/hyperactivity disorder: current aspects on pharmacogenetics. *Pharmacogenomics J* 2003; 3(1):11-13.
- (17) Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: clinical response to three dose levels of methylphenidate. *Pediatrics* 1991; 87(4):519-531.
- (18) Tannock R, Ickowicz A, Schachar R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(7):886-896.
- (19) Buitelaar JK, Van der Gaag RJ, Swaab-Barneveld H, Kuiper M. Prediction of clinical response to methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(8):1025-1032.
- (20) Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(8):1065-1079.
- (21) Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(12):1088-1096.
- (22) Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(2):180-187.
- (23) Rieppi R, Greenhill LL, Ford RE, Chuang S, Wu M, Davies M et al. Socioeconomic status as a moderator of ADHD treatment outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(3):269-277.

- (24) Owens EB, Hinshaw SP, Kraemer HC, Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP et al. Which treatment for whom for ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71(3):540-552.
- (25) Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(12):1474-1477.
- (26) Roman T, Szobot C, Martins S, Biederman J, Rohde LA, Hutz MH. Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics* 2002; 12(6):497-499.
- (27) Kirley A, Lowe N, Hawi Z, Mullins C, Daly G, Waldman I et al. Association of the 480 bp DAT1 allele with methylphenidate response in a sample of Irish children with ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 121(1):50-54.
- (28) Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe M, Dermody J. Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a pharmacogenetic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14(4):564-574.
- (29) Angold A, Costello EJ. The Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(1):39-48.
- (30) Sherrill JT, Kovacs M. Interview schedule for children and adolescents (ISCA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(1):67-75.
- (31) Weller EB, Weller RA, Fristad MA, Rooney MT, Schecter J. Children's Interview for Psychiatric Syndromes (ChIPS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(1):76-84.
- (32) Reich W. Diagnostic interview for children and adolescents (DICA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(1):59-66.
- (33) Shaffer D, Fisher P, Lucas CP, Dulcan MK, Schwab-Stone ME. NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(1):28-38.
- (34) Conners CK. Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 7:24-30.
- (35) Swanson J. School-based assessments and interventions for ADD students. 1992. KC Publishing.
- (36) Achenbach TM. Manual for the child behavior checklist 4-18 and profile. 1991. Burlington, University of Vermont, Department of Psychiatry.

- (37) Fortier I, Robaey P, Amre D, Schachar R, Simard L. French version of the Strengths and Weaknesses of ADHD Symptoms and Normal Behaviours (SWAN-F) questionnaire. 2005.
- (38) Arnold LE. Sex differences in ADHD: conference summary. *J Abnorm Child Psychol* 1996; 24(5):555-569.
- (39) Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002; 159(1):36-42.
- (40) Mannuzza S, Klein RG. Long-term prognosis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9(3):711-726.
- (41) Wilens TE, Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185(8):475-482.
- (42) Sullivan MA, Rudnik-Levin F. Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Diagnostic and therapeutic considerations. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931:251-270.
- (43) Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(7):565-576.
- (44) Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(10 Suppl):85S-121S.
- (45) Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marrs A et al. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(3):343-351.
- (46) Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H et al. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet* 2000; 58(1):31-40.
- (47) Faraone SV, Doyle AE. The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2001; 10(2):299-2ix.
- (48) Aosaki T, Graybiel AM, Kimura M. Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 1994; 265(5170):412-415.

- (49) Seeman P, Corbett R, Nam D, Van Tol HH. Dopamine and serotonin receptors: amino acid sequences, and clinical role in neuroleptic parkinsonism. *Jpn J Pharmacol* 1996; 71(3):187-204.
- (50) Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB et al. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991; 350(6319):610-614.
- (51) Garris PA, Ciolkowski EL, Pastore P, Wightman RM. Efflux of dopamine from the synaptic cleft in the nucleus accumbens of the rat brain. *J Neurosci* 1994; 14(10):6084-6093.
- (52) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 1998; 155(10):1325-1331.
- (53) Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 2002; 130(1-2):65-71.
- (54) Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39(1):65-99.
- (55) Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996; 379(6566):606-612.
- (56) Goldman-Rakic PS, Muly EC, III, Williams GV. D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31(2-3):295-301.
- (57) Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM. High midbrain [18F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156(8):1209-1215.
- (58) Levy F, Swanson JM. Timing, space and ADHD: the dopamine theory revisited. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35(4):504-511.
- (59) Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001; 21(2):RC121.
- (60) Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999; 354(9196):2132-2133.
- (61) Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity

disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 2000; 285(2):107-110.

- (62) Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbaumer K, Kung HF et al. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(10):1518-1524.
- (63) Ilgin N, Senol S, Gucuyener K, Gokcora N, Sener S. Is increased D2 receptor availability associated with response to stimulant medication in ADHD. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43(11):755-760.
- (64) Vles JS, Feron FJ, Hendriksen JG, Jolles J, van Kroonenburgh MJ, Weber WE. Methylphenidate down-regulates the dopamine receptor and transporter system in children with attention deficit hyperkinetic disorder (ADHD). *Neuropediatrics* 2003; 34(2):77-80.
- (65) Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter: relevance to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Behav Brain Res* 2002; 130(1-2):57-63.
- (66) Jaber M, Jones S, Giros B, Caron MG. The dopamine transporter: a crucial component regulating dopamine transmission. *Mov Disord* 1997; 12(5):629-633.
- (67) Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999; 283(5400):397-401.
- (68) Evenden J. Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol* 1999; 13(2):180-192.
- (69) Stein DJ, Hollander E, Liebowitz MR. Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5(1):9-17.
- (70) Ruotsalainen S, Sirvio J, Jakala P, Puumala T, MacDonald E, Riekkinen P, Sr. Differential effects of three 5-HT receptor antagonists on the performance of rats in attentional and working memory tasks. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7(2):99-108.
- (71) Rapoport J, Quinn P, Scribanu N, Murphy DL. Platelet serotonin of hyperactive school age boys. *Br J Psychiatry* 1974; 125(0):138-140.
- (72) Halperin JM, Sharma V, Siever LJ, Schwartz ST, Matier K, Wornell G et al. Serotonergic function in aggressive and nonaggressive boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151(2):243-248.
- (73) Halperin JM, Newcorn JH, Kopstein I, McKay KE, Schwartz ST, Siever LJ et al. Serotonin, aggression, and parental psychopathology in children with attention-



deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(10):1391-1398.

- (74) Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99(4):300-304.
- (75) Park SB, Coull JT, McShane RH, Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW et al. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology* 1994; 33(3-4):575-588.
- (76) Barrickman L, Noyes R, Kuperman S, Schumacher E, Verda M. Treatment of ADHD with fluoxetine: a preliminary trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30(5):762-767.
- (77) Campbell NB, Tamburrino MB, Evans CL, Franco KN. Fluoxetine for ADHD in a young child. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(10):1259-1260.
- (78) Russell V, de Villiers A, Sagvolden T, Lamm M, Taljaard J. Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res* 1995; 676(2):343-351.
- (79) Hanna GL, Ornitz EM, Hariharan M. Urinary catecholamine excretion and behavioral differences in ADHD and normal boys. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6(1):63-73.
- (80) Kuczenski R, Segal DS. Neurochemistry of amphetamine. Amphetamine and its analogues: psychopharmacology, toxicology and abuse. 81-113. 1994. San Diego, Academic press.
- (81) Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108(5):E83.
- (82) Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Gershon J, Tsuang MT. A prospective four-year follow-up study of children at risk for ADHD: psychiatric, neuropsychological, and psychosocial outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(11):1449-1459.
- (83) Cadoret RJ, Stewart MA. An adoption study of attention deficit/hyperactivity/aggression and their relationship to adult antisocial personality. *Compr Psychiatry* 1991; 32(1):73-82.
- (84) Thapar A, Harrington R, Ross K, McGuffin P. Does the definition of ADHD affect heritability? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(12):1528-1536.

- (85) Giros B, el Mestikawy S, Godinot N, Zheng K, Han H, Yang-Feng T et al. Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. *Mol Pharmacol* 1992; 42(3):383-390.
- (86) Vandenbergh DJ, Thompson MD, Cook EH, Bendahhou E, Nguyen T, Krasowski MD et al. Human dopamine transporter gene: coding region conservation among normal, Tourette's disorder, alcohol dependence and attention-deficit hyperactivity disorder populations. *Mol Psychiatry* 2000; 5(3):283-292.
- (87) Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL et al. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 1998; 63(6):1767-1776.
- (88) Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999; 4(2):192-196.
- (89) Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A et al. Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry* 2001; 6(4):425-428.
- (90) Cook EH, Jr., Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56(4):993-998.
- (91) Barr CL, Xu C, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Zai G et al. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49(4):333-339.
- (92) Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2001; 105(5):471-478.
- (93) Holmes J, Payton A, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL et al. A family-based and case-control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2000; 5(5):523-530.
- (94) Rowe DC, Stever C, Chase D, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. Two dopamine genes related to reports of childhood retrospective inattention and conduct disorder symptoms. *Mol Psychiatry* 2001; 6(4):429-433.
- (95) Payton A, Holmes J, Barrett JH, Sham P, Harrington R, McGuffin P et al. Susceptibility genes for a trait measure of attention deficit hyperactivity disorder:

a pilot study in a non-clinical sample of twins. *Psychiatry Res* 2001; 105(3):273-278.

- (96) Palmer CG, Bailey JN, Ramsey C, Cantwell D, Sinsheimer JS, Del'Homme M et al. No evidence of linkage or linkage disequilibrium between DAT1 and attention deficit hyperactivity disorder in a large sample. *Psychiatr Genet* 1999; 9(3):157-160.
- (97) Mill J, Asherson P, Browes C, D'Souza U, Craig I. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet* 2002; 114(8):975-979.
- (98) Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG et al. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22(2):133-139.
- (99) Fuke S, Suo S, Takahashi N, Koike H, Sasagawa N, Ishiura S. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression. *Pharmacogenomics J* 2001; 1(2):152-156.
- (100) Cheon KA, Ryu YH, Kim JW, Cho DY. The homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder: relating to treatment response to methylphenidate. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(1):95-101.
- (101) Jacobsen LK, Staley JK, Zoghbi SS, Seibyl JP, Kosten TR, Innis RB et al. Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2000; 157(10):1700-1703.
- (102) Michelhaugh SK, Fiskerstrand C, Lovejoy E, Bannon MJ, Quinn JP. The dopamine transporter gene (SLC6A3) variable number of tandem repeats domain enhances transcription in dopamine neurons. *J Neurochem* 2001; 79(5):1033-1038.
- (103) Miller GM, Madras BK. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry* 2002; 7(1):44-55.
- (104) Martinez D, Gelernter J, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Kegeles L, Innis RB et al. The variable number of tandem repeats polymorphism of the dopamine transporter gene is not associated with significant change in dopamine transporter phenotype in humans. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(5):553-560.
- (105) Defagot MC, Antonelli MC. Autoradiographic localization of the putative D4 dopamine receptor in rat brain. *Neurochem Res* 1997; 22(4):401-407.

- (106) Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HH, Kidd KK, Livak KJ. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Hum Mol Genet* 1993; 2(6):767-773.
- (107) Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 1992; 358(6382):149-152.
- (108) Jovanovic V, Guan HC, Van Tol HH. Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants. *Pharmacogenetics* 1999; 9(5):561-568.
- (109) Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995; 65(3):1157-1165.
- (110) Rowe DC, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Terris ST et al. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3(5):419-426.
- (111) Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL. Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2000; 96(3):273-277.
- (112) Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998; 3(1):38-41.
- (113) Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5):768-770.
- (114) Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry* 2000; 5(4):396-404.
- (115) Barr CL, Wigg KG, Bloom S, Schachar R, Tannock R, Roberts W et al. Further evidence from haplotype analysis for linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96(3):262-267.
- (116) Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, Lee P, Long RE, Giedd JN et al. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Mol Psychiatry* 1998; 3(5):431-434.

- (117) Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL et al. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet* 2001; 105(5):464-470.
- (118) Hawi Z, McCarron M, Kirley A, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association of the dopamine DRD4 receptor (DRD4) gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet* 2000; 96(3):268-272.
- (119) Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(7):1052-1057.
- (120) Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes--DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet* 1996; 67(3):264-288.
- (121) Rowe DC, Van den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH et al. The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4(6):580-586.
- (122) Huang YS, Lin SK, Wu YY, Chao CC, Chen CK. A family-based association study of attention-deficit hyperactivity disorder and dopamine D2 receptor TaqI A alleles. *Chang Gung Med J* 2003; 26(12):897-903.
- (123) Vanyukov MM, Moss HB, Kaplan BB, Kirillova GP, Tarter RE. Antisociality, substance dependence, and the DRD5 gene: a preliminary study. *Am J Med Genet* 2000; 96(5):654-658.
- (124) Barr CL, Wigg KG, Wu J, Zai C, Bloom S, Tannock R et al. Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96(1):114-117.
- (125) Barr CL, Wigg KG, Feng Y, Zai G, Malone M, Roberts W et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and the gene for the dopamine D5 receptor. *Mol Psychiatry* 2000; 5(5):548-551.
- (126) Muglia P, Jain U, Kennedy JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002; 130(1-2):91-95.
- (127) Misener VL, Luca P, Azeke O, Crosbie J, Waldman I, Tannock R et al. Linkage of the dopamine receptor D1 gene to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2004; 9(5):500-509.

- (128) Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274(5292):1527-1531.
- (129) Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66(6):2621-2624.
- (130) Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6(2):235-238.
- (131) Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105(1):91-95.
- (132) Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z et al. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 2002; 7(8):908-912.
- (133) Zoroglu SS, Erdal ME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45(4):176-181.
- (134) Langley K, Payton A, Hamshire ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D et al. No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2003; 13(2):107-110.
- (135) Retz W, Thome J, Blocher D, Baader M, Rosler M. Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett* 2002; 319(3):133-136.
- (136) Holmes A, Hariri AR. The serotonin transporter gene-linked polymorphism and negative emotionality: placing single gene effects in the context of genetic background and environment. *Genes Brain Behav* 2003; 2(6):332-335.
- (137) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631):386-389.
- (138) Gross C, Hen R. Genetic and environmental factors interact to influence anxiety. *Neurotox Res* 2004; 6(6):493-501.

- (139) Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P et al. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 2004; 9(10):908-915.
- (140) Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 2002; 159(9):1556-1562.
- (141) Scahill L, Schwab-Stone M, Merikangas KR, Leckman JF, Zhang H, Kasl S. Psychosocial and clinical correlates of ADHD in a community sample of school-age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(8):976-984.
- (142) Eigenmann PA, Haenggeli CA. Food colourings and preservatives--allergy and hyperactivity. *Lancet* 2004; 364(9437):823-824.
- (143) Schardt D. Diet and behavior in children. *Nutrition Action Healthletter* 27, 10-11. 2000.
- (144) Miller AR, Lalonde CE, McGrail KM, Armstrong RW. Prescription of methylphenidate to children and youth, 1990-1996. *CMAJ* 2001; 165(11):1489-1494.
- (145) Berbatis CG, Sunderland VB, Bulsara M. Licit psychostimulant consumption in Australia, 1984-2000: international and jurisdictional comparison. *Med J Aust* 2002; 177(10):539-543.
- (146) Rowland AS, Umbach DM, Stallone L, Naftel AJ, Bohlig EM, Sandler DP. Prevalence of medication treatment for attention deficit-hyperactivity disorder among elementary school children in Johnston County, North Carolina. *Am J Public Health* 2002; 92(2):231-234.
- (147) Dresel SH, Kung MP, Plossl K, Meegalla SK, Kung HF. Pharmacological effects of dopaminergic drugs on in vivo binding of [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 to the central dopamine transporters in rats. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(1):31-39.
- (148) Kuczenski R, Segal D. Concomitant characterization of behavioral and striatal neurotransmitter response to amphetamine using in vivo microdialysis. *J Neurosci* 1989; 9(6):2051-2065.
- (149) Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36(7):381-393.
- (150) Suaud-Chagny MF, Buda M, Gonon FG. Pharmacology of electrically evoked dopamine release studied in the rat olfactory tubercle by in vivo electrochemistry. *Eur J Pharmacol* 1989; 164(2):273-283.

- (151) Sandoval V, Riddle EL, Hanson GR, Fleckenstein AE. Methylphenidate redistributes vesicular monoamine transporter-2: role of dopamine receptors. *J Neurosci* 2002; 22(19):8705-8710.
- (152) Santosh PJ, Taylor E. Stimulant drugs. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9 Suppl 1:127-143.
- (153) Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165(11):1475-1488.
- (154) Vitiello B. Methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *CMAJ* 2001; 165(11):1505-1506.
- (155) Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(5):559-567.
- (156) Swanson JM, McBurnett K, Wigal T, Pfiffner LF. Effect of stimulant medication on children with attention deficit disorder: A review of reviews. *Exceptional children* 60, 154-161. 1993.
- (157) Murphy DA, Pelham WE, Lang AR. Aggression in boys with attention deficit-hyperactivity disorder: methylphenidate effects on naturalistically observed aggression, response to provocation, and social information processing. *J Abnorm Child Psychol* 1992; 20(5):451-466.
- (158) Barkley RA, Copeland AP, Sivage C. A self-control classroom for hyperactive children. *J Autism Dev Disord* 1980; 10(1):75-89.
- (159) Vitiello B, Severe JB, Greenhill LL, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG et al. Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions: lessons from the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(2):188-196.
- (160) Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Abikoff HB, Wells KC, Pelham WE et al. Response to commentary on the multimodal treatment study of ADHD (MTA): mining the meaning of the MTA. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 30(4):327-332.
- (161) Spencer T, Wilens T, Biederman J, Faraone SV, Ablon JS, Lapey K. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(6):434-443.
- (162) Lipkin PH, Goldstein IJ, Adelman AR. Tics and dyskinesias associated with stimulant treatment in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(8):859-861.



- (163) Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1998; 102(2 Pt 3):501-506.
- (164) Young JG. Methylphenidate-induced hallucinosis: case histories and possible mechanisms of action. *J Dev Behav Pediatr* 1981; 2(2):35-38.
- (165) Barkley RA. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 12:36-43.
- (166) Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL, III. Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13(3):273-282.
- (167) Biederman J. Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 11:3-8.
- (168) Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley JS et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(6):456-463.
- (169) Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85(14):5274-5278.
- (170) Parran TV, Jr., Jasinski DR. Intravenous methylphenidate abuse. Prototype for prescription drug abuse. *Arch Intern Med* 1991; 151(4):781-783.
- (171) Goyer PF, Davis GC, Rapoport JL. Abuse of prescribed stimulant medication by a 13-year-old hyperactive boy. *J Am Acad Child Psychiatry* 1979; 18(1):170-175.
- (172) Jaffe SL. Intranasal abuse of prescribed methylphenidate by an alcohol and drug abusing adolescent with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30(5):773-775.
- (173) Barkley RA. Hyperactive girls and boys: stimulant drug effects on mother-child interactions. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30(3):379-390.
- (174) Aman MG, Pejeau C, Osborne P, Rojahn J, Handen B. Four-year follow-up of children with low intelligence and ADHD. *Res Dev Disabil* 1996; 17(6):417-432.
- (175) Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL et al. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003; 112(5):e404.

- (176) Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. The response of aggressive and nonaggressive ADHD children to two doses of methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28(6):873-881.
- (177) Diamond IR, Tannock R, Schachar RJ. Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(4):402-409.
- (178) Zeiner P, Bryhn G, Bjercke C, Truyen K, Strand G. Response to methylphenidate in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 1999; 88(3):298-303.
- (179) DuPaul GJ, Barkley RA, McMurray MB. Response of children with ADHD to methylphenidate: interaction with internalizing symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33(6):894-903.
- (180) Tannock R, Schachar R. Methylphenidate and cognitive perseveration in hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33(7):1217-1228.
- (181) Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Marsh WL, Gulotta CS, Potter WZ et al. Cerebrospinal fluid homovanillic acid predicts behavioral response to stimulants in 45 boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14(2):125-137.
- (182) Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Marker gene polymorphisms in hyperkinetic disorder--predictors of clinical response to treatment with methylphenidate? *Neurosci Lett* 2001; 313(1-2):45-48.
- (183) Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. 1990. New york, Guilford press.
- (184) Breton JJ, Bergeron L, Valla JP, Berthiaume C, St Georges M. Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC-2.25) in Quebec: reliability findings in light of the MECA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37(11):1167-1174.
- (185) Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(2):168-179.
- (186) Langley K, Payton A, Hamshire ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D et al. No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2003; 13(2):107-110.
- (187) Yang L, Wang YF, Li J, Faraone SV. Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(9):1154-1158.

## 8. Annexes

Annexe 1. Détail des polymorphismes ciblés dans l'étude

| Gène  | Polymorphisme               | Longueur des fragments (pb) | Allèles |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| DAT1  | VNTR de 40 pb, exon 15      | 520                         | 11R     |
|       |                             | 480                         | 10R     |
|       |                             | 440                         | 9R      |
|       |                             | 400                         | 8R      |
|       |                             | 360                         | 7R      |
|       |                             | 320                         | 6R      |
|       |                             | 280                         | 5R      |
|       |                             | 240                         | 4R      |
|       |                             | 200                         | 3R      |
| DRD4  | VNTR de 48 pb, exon 3       | 667                         | 8R      |
|       |                             | 619                         | 7R      |
|       |                             | 571                         | 6R      |
|       |                             | 523                         | 5R      |
|       |                             | 475                         | 4R      |
|       |                             | 427                         | 3R      |
|       |                             | 379                         | 2R      |
| 5-HTT | Insertion/délétion de 44 pb | 484                         | S       |
|       |                             | 528                         | L       |

## Annexe 2. Déroulement de la phase de recrutement, évaluation et sélection des cas

### 1. Reference of the families

### 2. Contact of the families by the study coordinator

Phones interview with the family to verify eligibility.  
Fix the appointment to Sainte-Justine for RECIH evaluation.

### 3. Mailing questionnaires and information

Instruction letter  
Parent Conners' Rating Scale Revised  
Teacher Conners' Rating scale Revised

### 4. Phenotype evaluation, selection of cases and blood sampling

Consent form signature

**Parent interview (interviewer)**  
Diag. Interview schedule for children 4.0 (DISC4.0)  
Family assessment device (FAD)  
General information questionnaire  
Strengths and Weakness of ADHD symptoms rating  
scale (SWAN)  
Temperament and character inventory (TCI)

**Child interview (neuropsychologist)**  
Woodcock-Johnson Academic Achievement Test  
Wechsler Intelligence Scale for Children III (WISC-III)

*Selection of cases according to inclusion/exclusion criteria*

**Blood sampling (nurse)**

### Annexe 3. Liste des outils utilisés lors de l'évaluation clinique des enfants

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Title:</b> Child depression index (CDI)</p> <p><b>Reference:</b> Kovacs, M. (1992). Children's Depression Inventory (CDI) : Manual. Toronto, Canada : Multi-Health Systems Inc.</p> <p><b>Responder / Administrator:</b> Child / Psychologist</p> <p><b>Scales:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. negative mood (6 items)</li> <li>2. interpersonal problems (4 items)</li> <li>3. ineffectiveness (4 items)</li> <li>4. anhedonia (8 items)</li> <li>5. negative self-esteem (5 items)</li> </ol> <p><b>Scores:</b> absence of symptom (0), mild symptom (1) and definite symptom (2).</p> <p><b>Number of questions:</b> 27</p> <p><b>Validated English version:</b> Yes</p> <p><b>Validated French version:</b> In progress</p> | <p><b>Title:</b> Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC4.0)</p> <p><b>Reference:</b> Shaffer D, Fisher P, Lucas CP, Dulcan MK, Schwab-Stone ME. NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000 Jan;39(1):28-38</p> <p><b>Responder / Administrator:</b> Parent / Interviewer</p> <p><b>Scales:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>30 diagnostic's scales group in 6 subscales</li> <li>1. Anxious disorders</li> <li>2. Mood disorders</li> <li>3. Disruptive disorders</li> <li>4. Substances abuses</li> <li>5. Schizophrenia</li> <li>6. Various disorders</li> </ol> <p><b>Scores:</b> Variable</p> <p><b>Number of questions:</b> 358 questions and 2 572 branched subquestions</p> <p><b>Validated English version:</b> Yes</p> <p><b>Validated French version:</b> In progress</p> | <p><b>Title:</b> Family Assessment Device (FAD)</p> <p><b>Reference:</b> Epstein NB, Baldwin LM, &amp; Bishop DS. The McMaster family assessment device. Journal of Marital and Family Therapy. 1983; 9: 171-180.</p> <p><b>Responder / Administrator:</b> Parent / Auto administration</p> <p><b>Scales:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Problem's resolution (6 Items)</li> <li>2. Communication (9 Items)</li> <li>3. Roles (11 Items)</li> <li>4. Affective response (6 Items)</li> <li>5. Affective implication (7 Items)</li> <li>6. Compartmental control (9 Items)</li> <li>7. General operation (12 Items)</li> </ol> <p><b>Scores:</b> Je suis fortement d'accord (1), Je suis d'accord (2), Je suis en désaccord (3), Je suis fortement en désaccord (4).</p> <p><b>Number of questions:</b> 60</p> <p><b>Validated English version:</b> Yes</p> <p><b>Validated French version:</b> Yes</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



**Title:** General information questionnaire  
**Reference:** RECIH project  
**Responder / Administrator:** Parent / Auto administration

**Scale:** N/A

**Scores:** Various

**Number of questions:** 30 questions

**Validated English version:** N/A

**Validated French version:** Yes



**Title:** Multidimensional anxiety scale for children (MASC)  
**Reference:** March, J. S. (1997). Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC) : Technical Manual. Toronto : Multi-Health Systems Inc.

**Responder/Administrator:** Child/ Psychologist

**Scales:**

1. Physical Symptoms Scale (12 items)  
Somatic Symptom Subscale (6 items)  
Tense Symptom Subscale (6 items)
2. Social Anxiety Scale (9 items)  
Humiliation Fears Subscale (5 items)  
Performance Fears Subscale (4 items)
3. Harm Avoidance Scale (9 items)  
Perfectionism Subscale (4 items)  
Anxious Coping Subscale (5 items)
4. Separation/Panic Scale (9 items)
5. Anxiety Disorders Index (10 items)

**Scores:** jamais vrai (0), rarement vrai (1), parfois (2), souvent vrai (3).

**Number of questions:** 39

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** In progress



**Title:** Oldfield questionnaire  
**Reference:** Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. Neuropsychologia, 9, 97-113.

**Responder / Administrator:** Child / Psychologist

**Scale:** Left-handed, right-handed or ambidexterity.

**Scores:** preferential hand (+), exclusive hand (++), both hand (+/column).

**Number of questions:** 10

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** Yes



**Title:** Parent Conners' Rating Scale Revised  
- French Canadian 2001

**Reference:** Conners, C. K. (1997).  
Conners' Rating Scales Revised (CRS-R) :  
Technical Manual. Toronto : Multi-Health  
Systems Inc.

**Responder / Administrator:** Parent /  
Auto administration

**Scales:**

- A. Opposition (10 items)
- B. Cognitive trouble/inattention (12 items)
- C. Hyperactivity (9 items)
- D. Anxious-Shy (8 items)
- E. Perfectionism (7 items)
- F. Social problems (5 items)
- G. Psychosomatic (6 items)
- H. ADHD Index (12 items)
- I. Conners' Global Index - Hyperactive-  
Impulsive (7 items)
- J. Conners' Global Index - emotional  
instability (3 items)
- K. Conners' Global Index (10 items)
- L. DSM-IV™ Symptom Subscales -  
Inattention (9 items)
- M. DSM-IV™ Symptom Subscales -  
Hyperactive-Impulsive (9 items)
- N. DSM-IV™ total (18 items)

**Scores:** Pas du tout (0), un peu (1),  
beaucoup (2), énormément (3).

**Number of questions:** 80

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** Yes



**Title:** Revised children manifest anxiety  
scale (RCMAS)

**Reference:** Reynolds C. Concurrent Validity  
of What I Think and Feel: the Revised  
Children's Manifest Anxiety Scale. *J Consult  
Clin Psycho* 1980;48:774-775.

**Responder / Administrator:** Child /  
Psychologist

**Scales:**

- 1. Worry/Oversensitivity
- 2. Physiological Anxiety
- 3. Social Concerns/Concentration
- 4. Lie Scale

**Scores:** Non (0), Oui (1)

**Number of questions:** 37

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** In progress



**Title:** Side effects questionnaire - Teacher

**Reference:** Barkley R.A. Attention-Deficit  
Hyperactivity Disorder: A Handbook for  
Diagnosis and Treatment. New York, NY:  
Guilford Press; 1990

**Responder / Administrator:** Teacher /  
Auto administration

**Scales:**

- 1. Temperament (5 items)
- 2. Somatic (7 items)
- 3. Sociability (2 items)

**Scores:** De 0 (pas du tout) à 9  
(énormément)

**Number of questions:** 14

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** In progress

**Title:** Side effects questionnaire - Parent

**Reference:** Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York, NY: Guilford Press; 1990

**Responder / Administrator:** Parent / Auto administration

**Scales:**

1. Temperament (5 items)
2. Somatic (10 items)
3. Sociability (2 items)

**Scores:** De 0 (pas du tout) à 9 (énormément)

**Number of questions:** 17

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** In progress

**Title:** Strengths and Weakness of ADHD symptoms rating scale for teacher (SWAN - Teacher)

**Reference:** James Swanson, Sabrina Schuck, Miranda Mann, Caryn Carlson, Catharina Hartman, Joe Sergeant, Allison Clarke-Stewart, Michael Wasdell, Richard McCleary and Robert Beck. Over-Identification of Extreme Behavior in the Evaluation and Diagnosis of ADHD/HKD.

**Responder / Administrator:** Teacher / Auto administration

**Scale:**

1. Inattention
2. Hyperactivity/impulsivity
3. Oppositional defiant disorder

**Scores:** Beaucoup en dessous de la moyenne (-3), En dessous de la moyenne (-2), Un peu en dessous de la moyenne (-1), Dans la moyenne (0), Un peu au dessus de la moyenne (1), Au dessus de la moyenne (2), Beaucoup au dessus de la moyenne (3).

**Number of questions:** 26

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** Yes

**Title:** Strengths and Weakness of ADHD symptoms rating scale for parent (SWAN - Parent)

**Reference:** James Swanson, Sabrina Schuck, Miranda Mann, Caryn Carlson, Catharina Hartman, Joe Sergeant, Allison Clarke-Stewart, Michael Wasdell, Richard McCleary and Robert Beck. Over-Identification of Extreme Behavior in the Evaluation and Diagnosis of ADHD/HKD.

**Responder / Administrator:** Parent / Auto administration

**Scale:**

1. Inattention
2. Hyperactivity/impulsivity
3. Oppositional defiant disorder

**Scores:** Beaucoup en dessous de la moyenne (-3), En dessous de la moyenne (-2), Un peu en dessous de la moyenne (-1), Dans la moyenne (0), Un peu au dessus de la moyenne (1), Au dessus de la moyenne (2), Beaucoup au dessus de la moyenne (3).

**Number of questions:** 26

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** Yes



**Title:** Teacher Conners' Rating scale  
Revised - French Canadian 2001

**Reference:** Conners, C. K. (1997).  
Conners' Rating Scales Revised (CRS-R) :  
Technical Manual. Toronto : Multi-Health  
Systems Inc.

**Responder / Administrator:** Teacher /  
Auto administration

**Scales:**

- A. Opposition (6 items)
- B. Cognitive trouble/inattention (8 items)
- C. Hyperactivity (7 items)
- D. Anxious-Shy (6 items)
- E. Perfectionism (6 items)
- F. Social problems (5 items)
- G. Psychosomatic (12 items)
- H. ADHD Index (12 items)
- I. Conners' Global Index - Hyperactive-  
Impulsive (6 items)
- J. Conners' Global Index - emotional  
instability (4 items)
- K. Conners' Global Index (10 items)
- L. DSM-IV™ Symptom Subscales -  
Inattention (9 items)
- M. DSM-IV™ Symptom Subscales -  
Hyperactive-Impulsive (9 items)
- N. DSM-IV™ total (18 items)

**Scores:** Pas du tout (0), un peu (1),  
beaucoup (2), énormément (3).

**Number of questions:** 59

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** Yes

**Title:** Wechsler Intelligence Scale for  
Children third edition (WISC III)

**Reference:** Wechsler, D. (1991). Manual  
for the Wechsler Intelligence Scale for  
Children (3rd ed.). New York: Psychological  
Corporation.

**Responder / Administrator:** Child /  
Psychologist

**Scales:**

1. Fund of general knowledge (30 items)
2. Similarities (17 items)
3. Arithmetic (18 items)
5. Vocabulary (32 items)
6. Comprehension (17 items)
7. Digit Span (14 items)
8. Picture Completion (26 items)
9. Picture Arrangement (12 items)
10. Block Design (11 items)
11. Object Assembly (4 items)
12. Coding and mazes

**Scores:** Various

**Number of questions:** Variable according  
to the age of the child

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** Yes

**Title:** Woodcock-Johnson Questionnaire

**Reference:** Woodcock, R. W. & Johnson, M.  
B. (1990). Woodcock-Johnson Psycho-  
Educational Battery-Revised . Allen, TX:  
DLM Teaching Resources.

**Responder / Administrator:** Child /  
Psychologist

**Selected scales:**

1. Verbal comprehension
2. Arithmetic

**Scores:** 1) Sentences completion, 2)  
Mathematical problems solving.

**Number of questions:** Variable according  
to the age of the child

**Validated English version:** Yes

**Validated French version:** Yes

## Annexe 4. Questionnaire SWAN-F version courte – Enseignants

DATE: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
(jour/mois/année)

N°ID:

**SWAN – VERSION COURTE – ENSEIGNANT**

Cocher les cases correspondants à la journée et la semaine de l'évaluation:

☐ Lundi ☐ Mardi ☐ Mercredi ☐ Jeudi ☐ vendredi.

☐ Pré-test ☐ Semaine 1 ☐ Semaine 2 ☐ Semaine 3 ☐ Semaine 4.

Répondez en tenant compte du comportement que vous avez observé aujourd'hui chez votre enfant, par rapport aux autres enfants de son âge.

|    |                                                                                                                            | Beaucoup<br>en dessous<br>de la<br>moyenne | En<br>dessous<br>de la<br>moyenne | Un peu<br>en<br>dessous<br>de la<br>moyenne | Dans la<br>moyenne | Un peu au-<br>dessus de la<br>moyenne | Au-<br>dessus<br>de la<br>moyenne | Beaucoup<br>au-<br>dessus de la<br>moyenne | Ne<br>s'applique<br>pas |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|
| 1  | Est capable de se mettre d'accord avec les adultes.                                                                        | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 2  | Est capable de s'amuser calmement (dans les jeux ou les activités de loisir).                                              | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 3  | Est capable de s'organiser dans ses travaux ou ses activités.                                                              | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 4  | Est capable de s'arrêter et de rester tranquille.                                                                          | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 5  | Est capable de garder son sang froid, de rester calme.                                                                     | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 6  | Selon le contexte, est capable de rester assis sans se lever.                                                              | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 7  | Est capable de se joindre sans s'imposer à une conversation ou à un jeu.                                                   | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 8  | Reconnait la responsabilité de ses erreurs et de ses mauvaises conduites.                                                  | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 9  | Est attentif quand on lui parle personnellement.                                                                           | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 10 | Est capable de faire attention aux détails et d'éviter de faire des fautes d'étourderie.                                   | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 11 | Est capable de suivre les consignes et de terminer ses devoirs/tâches.                                                     | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 12 | Est capable d'oublier sa rancune et de ne pas vouloir se venger.                                                           | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 13 | Est capable de veiller sur les choses nécessaires à son travail (livres, crayons, etc.) ou à ses activités (jouets, etc.). | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 14 | Ne se laisse pas froisser, vexer ou ennuyer par les autres.                                                                | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |
| 15 | Ne se sent pas victime d'injustice et contrôle sa colère.                                                                  | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                     | 2                                 | 3                                          | 9                       |

N°ID: 

|    |                                                                                                                | Beaucoup<br>en dessous<br>de la<br>moyenne | En<br>dessous<br>de la<br>moyenne | Un peu<br>en<br>dessous<br>de la<br>moyenne | Dans la<br>moyenne | Un peu au-<br>dessus de<br>la<br>moyenne | Au-<br>dessus<br>de la<br>moyenne | Beaucoup<br>au-<br>dessus de<br>la<br>moyenne | Ne<br>s'applique<br>pas |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|
| 16 | Est capable de soutenir son attention au travail ou dans les jeux.                                             | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |
| 17 | Est capable d'entreprendre des tâches qui nécessitent un effort mental soutenu.                                | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |
| 18 | Dans la vie quotidienne, est capable de retenir ce qu'on lui dit ou ce qu'il doit faire.                       | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |
| 19 | Selon le contexte, est capable de se retenir de courir ou de grimper, (n'a pas "des fourmis dans les jambes"). | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |
| 20 | Évite de faire délibérément des choses qui pourraient fâcher les autres.                                       | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |
| 21 | Est capable de se concentrer, de ne pas se laisser distraire par des stimuli externes.                         | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |
| 22 | Attends qu'une question soit entièrement posée avant d'y répondre.                                             | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |
| 23 | Accepte de suivre les règles et de répondre aux demandes des adultes.                                          | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |
| 24 | Est capable de rester assis sans s'agiter, en contrôlant les mouvements de ses mains et ses pieds.             | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |
| 25 | Quand il parle, est capable de s'arrêter ou de se retenir selon le contexte.                                   | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |
| 26 | Est capable d'attendre son tour                                                                                | -3                                         | -2                                | -1                                          | 0                  | 1                                        | 2                                 | 3                                             | 9                       |

**IMPORTANT :** Y aurait-il un événement de la journée qui aurait pu influencer le comportement de l'enfant aujourd'hui? ☐ NON ☐ OUI, lequel : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Annexe 5. Questionnaire de renseignements généraux

DATE: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
(jour/mois/année)

N°ID:

### QUESTIONNAIRE DE RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

#### IMPORTANT

**Veuillez S.V.P. indiquer qui complète le questionnaire :**

☐ mère    ☐ père    ☐ tuteur légal    ☐ autre (spécifier : \_\_\_\_\_)

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Téléphone : (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ (maison), (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ (travail)

#### 1. FAMILLE

##### 1.1 Coordonnées de l'enfant?

Numéro d'Assurance Maladie:

Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_

Date de naissance (jour/mois/année) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ . Sexe : ☐ F ☐ M

Nom de l'école fréquentée par l'enfant : \_\_\_\_\_

Prénom et nom de l'enseignant(e) : \_\_\_\_\_

Degré scolaire de l'enfant : \_\_\_\_\_ Groupe : \_\_\_\_\_

##### 1.2 Quelle est la composition de la famille de l'enfant?

☐ Bi-parentale (2 parents biologiques ou adoptifs)

☐ Monoparentale : ☐ mère seule  
☐ père seul

☐ Reconstituée : ☐ vit chez la mère uniquement  
☐ vit chez le père uniquement  
☐ vit majoritairement chez la mère  
☐ vit majoritairement chez le père  
☐ vit autant chez la mère que chez le père

☐ Vit en institution

☐ Autre (spécifier : \_\_\_\_\_)

##### 1.3 Quelle est la langue maternelle de l'enfant?

☐ Français

☐ Anglais

☐ Autre (spécifier : \_\_\_\_\_)

##### 1.4 Quelle est la date de naissance de :

La mère biologique: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (jour/mois/année)

Le père biologique : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (jour/mois/année)

**S.V.P. Assurez-vous de répondre à toutes les questions**

N°ID:

**1.5 Quel est le lieu de naissance de la mère biologique et des grand-parents maternels de l'enfant ?**

| Lieu de naissance                                     | Mère de l'enfant (biologique) | Grand-mère maternelle de l'enfant (biologique) | Grand-père maternel de l'enfant (biologique) |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Québec .....                                          | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Canada (province autre que le Québec) .....           | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| États-Unis .....                                      | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Europe .....                                          | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Antilles (Haïti, Jamaïque, etc.) .....                | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Amérique de Sud ou Amérique Centrale .....            | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Sud-est asiatique .....                               | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Pays arabes ou Moyen-Orient (Liban, Iran, etc.) ..... | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Chine, Région Pacifique .....                         | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Inde .....                                            | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Autre (spécifier: _____) .....                        | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Ne sais pas .....                                     | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |

**1.6 Quel est le lieu de naissance du père biologique et des grand-parents paternels de l'enfant ?**

| Lieu de naissance                                     | Père de l'enfant (biologique) | Grand-mère maternelle de l'enfant (biologique) | Grand-père maternel de l'enfant (biologique) |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Québec .....                                          | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Canada (province autre que le Québec) .....           | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| États-Unis .....                                      | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Europe .....                                          | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Antilles (Haïti, Jamaïque, etc.) .....                | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Amérique de Sud ou Amérique Centrale .....            | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Sud-est asiatique .....                               | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Pays arabes ou Moyen-Orient (Liban, Iran, etc.) ..... | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Chine, Région Pacifique .....                         | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Inde .....                                            | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Autre (spécifier: _____) .....                        | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |
| Ne sais pas .....                                     | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                       | <input type="checkbox"/>                     |

**S.V.P. Assurez-vous de répondre à toutes les questions**

N°ID:

**1.7 Nombre total de frère(s) et sœur(s), biologique(s) (de mêmes parents):**

Combien de frère(s) :  , sœur(s) :  .Spécifier le sexe et la date de naissance.

|    | SEXE                                                  | JOUR/MOIS/ANNÉE                                                    | ÂGE                  |
|----|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 2. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 3. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 4. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 5. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 6. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |

**1.8 Nombre total de demi-frère(s) et demi-sœur(s) (un parent biologique):**

Combien de demi-frère(s) :  , demi-sœur(s) :  . Spécifier le sexe et la date de naissance.

|    | SEXE                                                  | JOUR/MOIS/ANNÉE                                                    | ÂGE                  |
|----|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 2. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 3. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 4. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 5. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 6. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> |

**1.9 Indiquer lequel ou lesquels des évènements suivants a (ont) eu lieu au cours des 12 derniers mois.**

- ☐ Arrivée d'une nouvelle personne dans la famille (naissance, adoption, conjoint(e), autre).  
Spécifier : \_\_\_\_\_.
- ☐ Séparation ou divorce des parents.
- ☐ Départ d'une personne du foyer pour d'autres raisons qu'une séparation (frère, sœur, père, mère, autre). Spécifier : \_\_\_\_\_.
- ☐ Changement du statut de travail d'un proche (frère, sœur, père, mère, autre).  
Spécifier : \_\_\_\_\_.
- ☐ Maladie grave d'un proche (frère, sœur, père, mère, autre). Spécifier \_\_\_\_\_.
- ☐ Décès d'un proche (frère, sœur, père, mère, autre). Spécifier : \_\_\_\_\_.
- ☐ Autre, spécifier : \_\_\_\_\_.
- ☐ Aucun évènement majeur.

**S.V.P. Assurez-vous de répondre à toutes les questions**

|       |                      |                      |                      |                      |                      |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| N°ID: | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|

**1.10 Au cours des 2 dernières années, combien de fois a-t-il déménagé ?**

- ☐ Jamais  
☐ Une fois  
☐ Deux fois  
☐ Trois fois ou plus  
☐ Ne sais pas

---

**2. GROSSESSE ET ACCOUCHEMENT**

**2.1 Y a-t-il eu des complications durant la grossesse ?**

☐ oui ☐ non ☐ nsp. Si oui, spécifier : \_\_\_\_\_

**2.2 Y a-t-il eu des complications durant l'accouchement ?**

☐ oui ☐ non ☐ nsp. Si oui, spécifier : \_\_\_\_\_

**2.3 Durée de la grossesse:**

semaines ☐ ne sais pas.

Si ne sait pas, l'enfant était-il prématuré (<37 sem): ☐ oui ☐ non ☐ ne sais pas.

**2.4 Poids à la naissance:**

.  kg OU  lbs et  oz ☐ ne sais pas.

**2.5 Taille à la naissance:**

cm OU   pc ☐ ne sais pas.

**2.6 Rang de l'enfant dans la famille:**

<sup>e</sup> (en fonction du nombre d'enfants de la mère biologique). ☐ Ne sais pas.

**2.7 La mère a-t-elle consommé les substances suivantes durant sa grossesse :**

A-t-elle consommé des médicaments, autres que des vitamines? ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp

A-t-elle fumé des cigarettes?..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp

Si oui, était-ce plus de 1 paquet par jour durant 3 mois? ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp

A-t-elle consommé de l'alcool? ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp

Si oui, était-ce plus de 2 consommations par jour durant 3 mois? .. ☐ oui ☐ non ☐ nsp

**S.V.P. Assurez-vous de répondre à toutes les questions**

|       |                      |                      |                      |                      |                      |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| N°ID: | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|

### 3. HISTOIRE MÉDICALE ET DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT

#### 3.1 A-t-il eu des problèmes de santé à la naissance ?

Réanimation cardio-respiratoire ... ☐ oui ☐ non ☐ nsp  
 Intubation ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp. si oui:    heure(s) ☐ NSP  
 Convulsions ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp  
 Problèmes métaboliques ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp  
 Autres ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp. spécifier : \_\_\_\_\_

#### 3.2 Quel était le score Apgar à la naissance (à 5 minutes) ?

☐ 8 à 10  
☐ 4 à 7  
☐ 0 à 3  
☐ ne sais pas

#### 3.3 À quel âge a-t-il marché 5 pas ou plus?

☐ 1-12 mois (moins d'un an)  
☐ 13 et 18 mois (1 an à 1½ ans)  
☐ 19 et 24 mois (1½ ans à 2 ans)  
☐ plus de 24 mois (plus de 2 ans)  
☐ ne sais pas.

#### 3.4 À quel âge a-t-il dit une phrase d'au moins trois mots?

☐ 1-24 mois (moins de 2 ans)  
☐ 25 et 30 mois (2 ans à 2½ ans)  
☐ 31 et 36 mois (2½ ans à 3 ans)  
☐ plus de 36 mois (plus de 3 ans)  
☐ ne sais pas.

#### 3.5 A-t-il eu des problèmes de santé dans le passé et si oui, à quel âge ?

Convulsions ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp   âge (ans)  
 Commotion cérébrale .... ☐ oui ☐ non ☐ nsp   âge (ans)  
 Méningite ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp   âge (ans)  
 Encéphalite ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp   âge (ans)  
 Autres ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp   âge (ans)spécifier : \_\_\_\_\_



**S.V.P. Assurez-vous de répondre à toutes les questions**

|       |  |  |  |  |
|-------|--|--|--|--|
| N°ID: |  |  |  |  |
|-------|--|--|--|--|

**3.6 A-t-il actuellement les problèmes suivants :**

Asthme ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp  
 Allergies ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp. Lesquelles: \_\_\_\_\_  
 Retard mental ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp  
 Retard de développement ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp  
 Difficultés de coordination .... ☐ oui ☐ non ☐ nsp  
 Autre ..... ☐ oui ☐ non ☐ nsp. Spécifier: \_\_\_\_\_

**3.7 Au cours des 12 derniers mois, combien de fois s'est-il présenté à l'urgence d'un hôpital?**

fois. Pour quelle(s) raison(s) : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**4. MÉDICATION**

**4.1 Présentement, votre enfant reçoit-il une médication?**

☐ oui ☐ non. Si oui, spécifier (nom du médicament, posologie (nombre de fois par; jour, semaine ou au besoin) et depuis combien de temps) :

1. ☐ RITALIN ☐ SR. Depuis :  an(s),  mois  
 Dose 1:  mg. Dose 2:  mg. Dose 3:  mg.  jour/sem ou ☐ au besoin.

2. Nom du médicament: \_\_\_\_\_ Depuis :  an(s),  mois.  
 Dose:  mg.  fois/jour,  jour/sem ou ☐ au besoin.

3. Nom du médicament: \_\_\_\_\_ Depuis :  an(s),  mois.  
 Dose:  mg.  fois/jour,  jour/sem ou ☐ au besoin.

*N.B. Inscrire les doses en milligramme et non en nombre de comprimés car nous ne savons pas quelles sont les doses de vos comprimés. Merci!*

**S.V.P. Assurez-vous de répondre à toutes les questions**

|       |                      |                      |                      |                      |                      |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| N°ID: | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|

## 5. HISTOIRE D'HYPERACTIVITÉ DANS LA FAMILLE

### 5.1 Un médecin a-t-il déjà établi un diagnostic d'hyperactivité chez ?

#### 5.1.1 Mère biologique :

☐ oui ☐ non ☐ ne sais pas.

Si oui, âge au moment du diagnostic :   ans

#### 5.1.2 Père biologique :

☐ oui ☐ non ☐ ne sais pas.

Si oui, âge au moment du diagnostic :   ans

#### 5.1.3 Frères et sœurs :

☐ oui ☐ non ☐ ne sais pas.

Si oui, spécifier le sexe, la date de naissance et l'âge au moment du diagnostic.

|    | SEXE                                                  | JOUR/MOIS/ANNÉE                                                                                                                                                             | ÂGE au diagnostic                              |
|----|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> ans. |
| 2. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> ans. |
| 3. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> ans. |
| 4. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> ans. |

#### 5.1.4 Demi-frères et demi-sœurs :

☐ oui ☐ non ☐ ne sais pas.

Si oui, spécifier le sexe, la date de naissance et l'âge au moment du diagnostic.

|    | SEXE                                                  | JOUR/MOIS/ANNÉE                                                                                                                                                             | ÂGE au diagnostic                              |
|----|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> ans. |
| 2. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> ans. |
| 3. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> ans. |
| 4. | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> ans. |

**S.V.P. Assurez-vous de répondre à toutes les questions**

N°ID:

## 6. DONNÉES SOCIO-ÉCONOMIQUES

### 6.1 Quel est le dernier niveau de scolarité atteint par la mère? (cochez uniquement la case appropriée)

| NIVEAU ATTEINT                                         | COMPLÉTÉ                     |                              |                              | SINON, nombre d'années complétées.              |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Primaire .....                | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Secondaire régulier .....     | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Secondaire professionnel..... | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Cégep général.....            | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Cégep technique .....         | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Université Baccalauréat.....  | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Université Maîtrise.....      | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Université Doctorat .....     | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Ne sait pas                   |                              |                              |                              |                                                 |

☐ Autres études (ex : cours spécialisés). spécifier: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### 6.2 Quel est le dernier niveau de scolarité atteint par le père? (cochez uniquement la case appropriée)

| NIVEAU ATTEINT                                         | COMPLÉTÉ                     |                              |                              | SINON, nombre d'années complétées.              |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Primaire .....                | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Secondaire régulier .....     | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Secondaire professionnel..... | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Cégep général.....            | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Cégep technique .....         | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Université Baccalauréat.....  | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Université Maîtrise.....      | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Université Doctorat .....     | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> nsp | <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Ne sait pas                   |                              |                              |                              |                                                 |

☐ Autres études (ex : cours spécialisés). spécifier: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**S.V.P. Assurez-vous de répondre à toutes les questions**

|       |                      |                      |                      |                      |                      |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| N°ID: | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|

### 6.3 Quelle est la principale source de revenu pour ?

| LA MÈRE                                                                   | LE PÈRE                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Travail :                                        | <input type="checkbox"/> Travail :                                        |
| Type d'emploi : _____                                                     | Type d'emploi : _____                                                     |
| Type d'entreprise : _____                                                 | Type d'entreprise : _____                                                 |
| Temps : <input type="checkbox"/> complet                                  | Temps : <input type="checkbox"/> complet                                  |
| <input type="checkbox"/> partiel                                          | <input type="checkbox"/> partiel                                          |
| Depuis combien de temps : <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) | Depuis combien de temps : <input type="text"/> <input type="text"/> an(s) |
| <input type="checkbox"/> Assurance-chômage                                | <input type="checkbox"/> Assurance-chômage                                |
| Dernier emploi : _____                                                    | Dernier emploi : _____                                                    |
| Type d'entreprise : _____                                                 | Type d'entreprise : _____                                                 |
| <input type="checkbox"/> Aide sociale                                     | <input type="checkbox"/> Aide sociale                                     |
| <input type="checkbox"/> Pension alimentaire                              | <input type="checkbox"/> Pension alimentaire                              |
| <input type="checkbox"/> Conjoint                                         | <input type="checkbox"/> Conjoint                                         |
| <input type="checkbox"/> Parents / beaux-parents / amis                   | <input type="checkbox"/> Parents / beaux-parents / amis                   |
| <input type="checkbox"/> Autre : _____                                    | <input type="checkbox"/> Autre : _____                                    |
| (ex : CSST, prêts et bourses, etc.)                                       | (ex : CSST, prêts et bourses, etc.)                                       |

### 6.4 Dans laquelle des catégories suivantes se situe votre revenu familial total avant impôt ? (Vous devez compter vos revenus de toutes provenances : salaires, pourboires, pensions alimentaires, allocations familiales, etc.).

- ☐ moins de 14 999\$  
☐ de 15 000 à 24 999\$  
☐ de 25 000 à 34 999\$  
☐ de 35 000 à 44 999\$  
☐ de 45 000 à 54 999\$  
☐ de 55 000 à 64 999\$  
☐ de 65 000 à 74 999\$  
☐ de 75 000 à 84 999\$  
☐ 85 000\$ et plus.

### 6.5 Combien de personnes ce revenu soutient-il?

personnes.

